

Family list

23 family members for:

JP8208602

Derived from 18 applications.

- 1 **INDOLOYLGUANIDINDERIVATE ALS INHIBITOREN DES NATRIUM-
PROTONEN AUSTAUSCHS****INDOLOYLGUANIDINDERIVATE ALS
INHIBITOREN DES NATRIUM-PROTONEN AUSTAUSCHS**
Publication info: AT167854T T - 1998-07-15
- 2 **INDOLOYLGUANIDINE DERIVATIVES**
Publication info: CA2121391 A1 - 1994-10-29
- 3 **INDOLOYLGUANIDINE DERIVATIVES**
Publication info: CA2160600 A1 - 1996-04-19
- 4 **Indoloylguanidine derivatives**
Publication info: CN1051301C C - 2000-04-12
CN1106800 A - 1995-08-16
- 5 **Indoloylguanidine derivatives**
Publication info: CN1067988C C - 2001-07-04
CN1136038 A - 1996-11-20
- 6 **Indoloylguanidine derivatives as inhibitors of sodium-hydrogen
exchange**
Publication info: DE69411317D D1 - 1998-08-06
- 7 **Indoloylguanidine derivatives as inhibitors of sodium-hydrogen
exchange**
Publication info: DE69411317T T2 - 1999-02-18
- 8 **Indoloylguanidine derivatives as inhibitors of sodium-hydrogen
exchange**
Publication info: DK622356T T3 - 1998-10-26
- 9 **Indoloylguanidine derivatives as inhibitors of sodium-hydrogen
exchange**
Publication info: EP0622356 A1 - 1994-11-02
EP0622356 B1 - 1998-07-01
- 10 **Indoloylguanidine derivatives**
Publication info: EP0708091 A1 - 1996-04-24
EP0708091 A3 - 1996-07-17
- 11 **Indoloylguanidine derivatives as inhibitors of sodium-hydrogen
exchange**
Publication info: ES2117759T T3 - 1998-08-16
- 12 **Indoloylguanidine derivatives as inhibitors of sodium-hydrogen
exchange**
Publication info: GR3027733T T3 - 1998-11-30
- 13 **INDOLOYLGUANIDINE DERIVATIVE**
Publication info: JP3162572B2 B2 - 2001-05-08
JP7010839 A - 1995-01-13
- 14 **INDOLOYLGUANIDINE DERIVATIVE**
Publication info: JP8208602 A - 1996-08-13
- 15 **Indoloylguanidine derivatives**
Publication info: TW386991 B - 2000-04-11
- 16 **Indoloylguanidine derivatives**
Publication info: TW402600 B - 2000-08-21
- ✓ 17 **Indoloylguanidine derivatives**
Publication info: US6169107 B1 - 2001-01-02
- ✓ 18 **Indoloylguanidine derivatives**
Publication info: US6248772 B1 - 2001-06-19

BEST AVAILABLE COPY

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-208602

(43) 公開日 平成8年(1996)8月13日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/42				
A 6 1 K 31/40	ABN			
	ABS			
	AED			
31/44	ABU			
審査請求 未請求 請求項の数27 F D (全 81 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平7-286772	(71) 出願人	000183370 住友製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号
(22) 出願日	平成7年(1995)10月6日	(72) 発明者	北野 正史 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住 友製薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平6-280025	(72) 発明者	中野 和弘 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住 友製薬株式会社内
(32) 優先日	平6(1994)10月18日	(72) 発明者	八木 秀樹 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住 友製薬株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
		最終頁に続く	

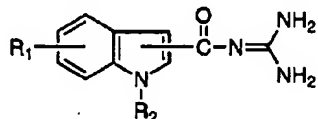
(54) 【発明の名称】 インドロイルグアニジン誘導体

(57) 【要約】

【目的】 ナトリウム／プロトン交換輸送系阻害作用を有し、例えば高血圧、不整脈、狭心症、心肥大、糖尿病、虚血もしくは虚血再灌流による臓器障害、脳虚血障害などの治療、予防薬として有用な新規化合物を提供する。

【構成】 下記式で表されるインドロイルグアニジン誘導体。

【化1】



式中、R₁ は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、芳香族基、または式-OR₃、-NR₆R₇、-SO₂NR₆R₇、もしくは-S(O)_n。R₄で示される基を表し、R₂ は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、水酸基、アル

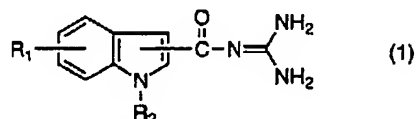
コキシ基、芳香族基または式-CH₂R₂₀で示される基を表す。

1

【特許請求の範囲】

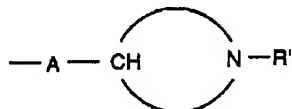
【請求項1】 一般式(1)

【化1】



(式中、R₁ は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、芳香族基、または式-O R₃、-N R₆ R₇、-S O₂ N R₆ R₇ もしくは-S (O)。R₄₀ (R₄₀はアルキル基、置換アルキル基、または芳香族基を表し、nは0、1または2を表す) で示される基、または

【化2】



(式中、Aは酸素原子または式-S (O)。-もしくは-N (R₅₀) -で示される基 (R₅₀は水素原子またはアルキル基である) を表し、R' は水素原子、アルキル基または置換アルキル基を表し、環は3~8員の窒素原子1つを含有する飽和複素環を表す。) で示される基を表し、一個または同一もしくは異なって複数個置換していてもよく、R₂ は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、水酸基、アルコキシ基、芳香族基または式-CH₂ R₂₀ (R₂₀はアルケニル基またはアルキニル基を表す) で示される基を表す。R₃ は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、芳香族基、または式-CH₂ R₃₀ (R₃₀はアルケニル基またはアルキニル基を表す) で示される基を表し、R₆ およびR₇ は互いに独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、芳香族基、または式-CH₂ R₆₀ で示される基 (R₆₀はアルケニル基またはアルキニル基を表す) を表すか、あるいはR₆ およびR₇ が互いに結合して、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和5ないし7員環の環状アミノ基を表す。但し、上記一般式において、R₁ 基およびグアニジノカルボニル基はインドール環の六員環部分または五員環部分のいずれに結合していてもよい。) で表されるインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項2】 R₁ が水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、芳香族基、または式-O R₃、-N R₆ R₇、-S O₂ N R₆ R₇ もしくは-S (O)。R₄₀ で示される基である請求項1記載のインド

(2)

特開平8-208602

2

ロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項3】 R₂ が水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、水酸基、アルコキシ基、または式-CH₂ R₂₀ で示される基であり、R₃ が水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、または式-CH₂ R₃₀ (R₃₀はアルケニル基またはアルキニル基を表す) で示される基であり、R₆ およびR₇ が互いに独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、または式-CH₂ R₆₀ で示される基であるか、あるいはR₆ およびR₇ が互いに結合して、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和5ないし7員環の環状アミノ基であり、R₄₀ がアルキル基または置換アルキル基である請求項1記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項4】 R₁ が水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルカノイル基、カルボキシル基、アリール基、アルキルスルホニル基、または式-OR₃ もしくは-N R₆ R₇ で示される基であり、R₃ が水素原子、アルキル基または置換アルキル基であり、R₆ およびR₇ が互いに独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルカノイル基またはアロイル基であるか、あるいはR₆ およびR₇ が互いに結合して、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和5ないし7員環の環状アミノ基である請求項3記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項5】 R₁ が水素原子、アルキル基、置換アルキル基 (但し、置換基は水酸基または-N R₆ R₇ 基である)、ポリハロアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルカノイル基、カルボキシル基、フェニル基、アルキルスルホニル基、または式-OR₃ (R₃は水素原子もしくはアルキル基を表すか、または水酸基、カルボキシル基、フェニル基、カルバモイル基、モノ-もしくはジ-アルキルカルバモイル基、または式-N R₆ R₇ で示される基で置換されたアルキル基を表す) で示される基である請求項3記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項6】 R₁ がアルキル基、ポリハロアルキル基、アルケニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、または式-OR₃ (R₃は水素原子もしくはアルキル基を表すか、または水酸基、カルバモイル基、モノ-もしくはジ-アルキルカルバモイル基または式-N R₆ R₇ で示される基で置換されたアルキル基を表す) で示される基である請求項3記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項7】 R₂ が水素原子、アルキル基、置換アルキル基、水酸基またはアルコキシ基である請求項3、

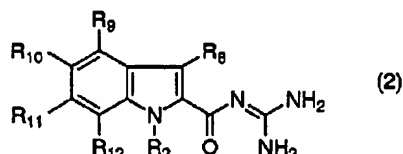
3

4、5または6記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項8】 2-インドロイルグアニジン化合物である請求項1、2、3、4、5、6または7記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

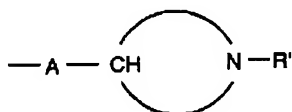
【請求項9】 一般式(2)

【化3】



(式中、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁およびR₁₂は、互いに独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、芳香族基、または式-OR₃、-NR₆、R₇、-SO₂NR₆、R₇もしくは-S(O)_n (R₄₀ (R₄₀はアルキル基または置換アルキル基を表し、nは0、1または2を表す)で示される基、または

【化4】



(式中、Aは酸素原子または式-S(O)_n。-もしくは-N(R₅₀)-で示される基(R₅₀は水素原子またはアルキル基である)を表し、R'は水素原子、アルキル基または置換アルキル基を表し、環は3~8員の窒素原子1つを含有する飽和複素環を表す。)で示される基を表し、R₂は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、水酸基、アルコキシ基、芳香族基、または式-CH₂R₂₀ (R₂₀はアルケニル基またはアルキニル基を表す)で示される基を表す。R₃は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、芳香族基、または式-CH₂R₃₀ (R₃₀はアルケニル基またはアルキニル基を表す)で示される基を表し、R₆およびR₇は互いに独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、または式-CH₂R₆₀ (R₆₀はアルケニル基またはアルキニル基を表す)で示される基(R₆₀はアルケニル基またはアルキニル基を表す)を表すか、あるいはR₆およびR₇が互いに結合して、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和5ないし7員環の環状アミノ基を表す。)で表される請求項1記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項10】 R₈が水素原子であり、R₁₀が水素原子またはハロゲン原子である請求項9記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸

(3)

特開平8-208602

4

付加塩。

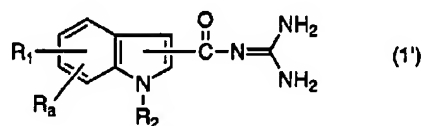
【請求項11】 R₉が水素原子、アルキル基、ポリハロアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキルスルホニル基、または式-OR₃ (R₃は水素原子、アルキル基またはアルキル基を表す)で示される基である請求項9または10記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項12】 R₁₁およびR₁₂が、互いに独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基(但し、置換基は水酸基または-NR₆、R₇基である)、ポリハロアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、または式-OR₃もしくは-NR₆、R₇で示される基である請求項9、10または11記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項13】 R₂が水素原子、アルキル基、置換アルキル基、水酸基またはアルコキシ基である請求項9、10、11または12記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

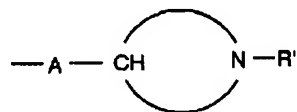
【請求項14】 一般式

【化5】



(式中、R₁は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、芳香族基、または式-OR₃、-NR₆、R₇、-SO₂NR₆、R₇もしくは-S(O)_n (R₄₀ (R₄₀はアルキル基、置換アルキル基、または芳香族基を表し、nは0、1または2を表す)で示される基、または

【化6】



(式中、Aは酸素原子または式-S(O)_n。-もしくは-N(R₅₀)-で示される基(R₅₀は水素原子またはアルキル基である)を表し、R'は水素原子、アルキル基または置換アルキル基を表し、環は3~8員の窒素原子1つを含有する飽和複素環を表す。)で示される基を表し、一個または同一もしくは異なって複数個置換していてもよく、R₂は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、水酸基、アルコキシ基、式-CH₂R₂₀ (R₂₀はアルケニル基またはアルキニル基を表す)で示される基、または芳香族基を表す。但し、R₂

5

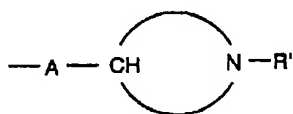
が芳香族のとき、 R_1 は R_1 を表し、

R_2 が水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、水酸基、アルコキシ基、または式 $-CH_2R_{20}$ で示される基のとき、

R_3 は次に挙げられる (a) ~ (d) から選ばれる一または二以上の、同一もしくは互いに異なる基を示し、

(a) アルキル基、置換アルキル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、 $-CONR_6R_7$ 、 $-SO_2NR_6R_7$ および $-S(O)$ 、 R_{40} からなる群より選ばれる置換基をアリール部分およびヘテロアリール部分に有するアリールアルキル基またはヘテロアリールアルキル基、(b) 式 $-A-R_8$ 、[A は酸素原子または式 $-S(O)$ 、-もしくは $-N(R_{50})$ - で示される基 (R_{50} は水素原子またはアルキル基である) を表し、 R_8 はアリール基またはヘテロアリール基を表し、当該アリール基及びヘテロアリール基は、アルキル基、置換アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、 $-OR_3$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-CONR_6R_7$ 、 $-SO_2NR_6R_7$ および $-S(O)$ 、 R_{40} からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい。] で示される基、(c) 式

【化 7】



(式中、A は酸素原子または式 $-S(O)$ 、-もしくは $-N(R_{50})$ - で示される基 (R_{50} は水素原子またはアルキル基である) を表し、 R' は水素原子、アルキル基または置換アルキル基を表し、環は 3 ~ 8 員の窒素原子 1 つを含有する飽和複素環を表す。) で示される基、

(d) 式 $-A-(CH_2)_n-R_9$ 、[A は酸素原子または式 $-S(O)$ 、-もしくは $-N(R_{50})$ - で示される基 (R_{50} は水素原子またはアルキル基である) を表し、 R_9 はアリール基またはヘテロアリール基を表し、当該アリール基及びヘテロアリール基は、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、 $-OR_{31}$ 、 $-CONR_6R_7$ 、 $-SO_2NR_6R_7$ および $-S(O)$ 、 R_{40} からなる群より選ばれる置換基を有し、 n は 1 ~ 8 を表し、 R_{31} は、置換アルキル基、シクロアルキル基、 $-CH_2R_{30}$ (R_{30} はアルケニル基またはアルキニル基を表す。) で示される基、

R_3 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、芳香族基、または式 $-CH_2R_{30}$ (R_{30} はアルケニル基またはアルキニル基を表す) で示される基を表し、 R_6 および R_7 は互いに独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、または式 $-CH_2R_{60}$ で示される基 (R_{60} はアルケニル基またはアルキニル基を表す) を表すか、あるいは R_6 および R_7 が互いに結合して、環中に他のヘテロ

(4)

特開平 8 - 208602

6

原子を含んでもよい飽和 5 ないし 7 員環の環状アミノ基を表す。但し、上記一般式において、 R_1 基、 R_8 基およびグアニジノカルボニル基はインドール環の六員環部分または五員環部分のいずれに結合していてもよい。) で表されるインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項 15】 R_1 が、アリールアルキル基またはヘテロアリールアルキル基を表し、これらのアリール部分およびヘテロアリール部分は、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、 $-CONR_6R_7$ 、 $-SO_2NR_6R_7$ および $-S(O)$ 、 R_{40} からなる群より選ばれる置換基を有し、または、 R_1 は式 $-A-R_8$ 、[A は酸素原子または式 $-S(O)$ 、-もしくは $-N(R_{50})$ - で示される基 (R_{50} は水素原子またはアルキル基である) を表し、 R_8 はアリール基またはヘテロアリール基を表し、当該アリール基及びヘテロアリール基は、アルキル基、置換アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、 $-OR_3$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-CONR_6R_7$ 、 $-SO_2NR_6R_7$ および $-S(O)$ 、 R_{40} からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい。] で示される基、もしくは式 $-A-(CH_2)_n-R_9$ 、[A は酸素原子または式 $-S(O)$ 、-もしくは $-N(R_{50})$ - で示される基 (R_{50} は水素原子またはアルキル基である) を表し、 R_9 はアリール基またはヘテロアリール基を表し、当該アリール基及びヘテロアリール基は、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、 $-OR_{31}$ 、 $-CONR_6R_7$ 、 $-SO_2NR_6R_7$ および $-S(O)$ 、 R_{40} からなる群より選ばれる置換基を有し、 n は 1 ~ 8 を表し、 R_{31} は、置換アルキル基、シクロアルキル基、 $-CH_2R_{30}$ (R_{30} はアルケニル基またはアルキニル基を表す。) で示される基を表す請求項 14 記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項 16】 R_2 が水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、水酸基、アルコキシ基、式 $-CH_2R_{20}$ (R_{20} はアルケニル基またはアルキニル基を表す) で示される基を表し、

R_1 が、アリールアルキル基またはヘテロアリールアルキル基を表し、これらのアリール部分およびヘテロアリール部分は、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、 $-CONR_6R_7$ 、 $-SO_2NR_6R_7$ および $-S(O)$ 、 R_{40} (R_{40} はアルキル基または置換アルキル基を表し、 n は 0、1 または 2 を表す) からなる群より選ばれる置換基を有し、または、 R_1 は式 $-A-R_8$ 、[A は酸素原子または式 $-S(O)$ 、-もしくは $-N(R_{50})$ - で示される基 (R_{50} は水素原子またはアルキル基である) を表し、 R_8 はアリール基またはヘテロアリール基を表し、当該アリール

(5)

特開平8-208602

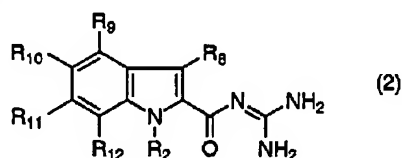
7

基及びヘテロアリール基は、アルキル基、置換アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、 $-\text{OR}_3$ 、 $-\text{NR}_6$ 、 R_7 、 $-\text{CO}$ 、 NR_6 、 R_7 、 $-\text{SO}_2$ 、 NR_6 、 R_7 および $-\text{S}(\text{O})$ 。 R_{40} からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい。) で示される基を表し、

R_3 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基または式 $-\text{CH}_2-\text{R}_{30}$ (R_{30} はアルケニル基またはアルキニル基を表す) で示される基を表し、 R_6 および R_7 は互いに独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、または式 $-\text{CH}_2-\text{R}_{60}$ で示される基 (R_{60} はアルケニル基またはアルキニル基を表す) を表すか、あるいは R_6 および R_7 が互いに結合して、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和5ないし7員環の環状アミノ基を表す請求項14記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項17】 一般式(2)

【化8】



(式中、 R_2 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、水酸基、アルコキシ基、または式 $-\text{CH}_2-\text{R}_{20}$ を表し、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は、互いに独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、芳香族基、または式 $-\text{OR}_3$ 、 $-\text{NR}_6$ 、 R_7 、 $-\text{SO}_2$ 、 NR_6 、 R_7 、 $-\text{S}(\text{O})$ 、 R_{40} もしくは R_{41} で示される基を表すが、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} の少なくとも一つは式 R_4 で示される基である。) で表される請求項14記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項18】 R_8 が水素原子であり、 R_9 が水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、または式 $-\text{OR}_3$ 、 $-\text{NR}_6$ 、 R_7 、 $-\text{SO}_2$ 、 NR_6 、 R_7 もしくは $-\text{S}(\text{O})$ 。 R_{40} で表される基であり、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} が、互いに独立して、水素原子または式 R_4 で示される基である請求項17記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項19】 R_{10} が水素原子であり、 R_{11} および R_{12} が、互いに独立して、水素原子または式 R_4 で示され

8

る基である請求項18記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項20】 R_9 が水素原子、アルキル基、置換アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、または式 $-\text{OR}_3$ で示される基である請求項19記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項21】 R_4 がアルキル基、置換アルキル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、 $-\text{CONR}_6$ 、 R_7 、 $-\text{SO}_2$ 、 NR_6 、 R_7 および $-\text{S}(\text{O})$ 。 R_{40} からなる群より選ばれる置換基を有していてもよいアリールアルキル基であるか、または、 R_4 は式 $-\text{A}-\text{R}_6$ で示される基であり、 A は酸素原子または式 $-\text{S}(\text{O})$ 。 $-\text{もしくは}-\text{N}(\text{R}_{50})-$ で示される基であり、 R_6 はアルキル基、置換アルキル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、 $-\text{CONR}_6$ 、 R_7 、 $-\text{SO}_2$ 、 NR_6 、 R_7 および $-\text{S}(\text{O})$ 。 R_{40} からなる群より選ばれる置換基を有していてもよいアリール基である請求項20記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項22】 下記(1)～(24)いずれかの化合物である請求項1記載のインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩。

- (1) 7-(2-アミノエトキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
- (2) 7-(3-アミノプロポキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
- (3) 4-クロロ-7-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
- (4) 1-(3-アミノプロピル)-4-クロロ-2-インドロイルグアニジン
- (5) 6-(3-アミノプロポキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
- (6) 6-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
- (7) 7-(3-アミノプロポキシ)-1,4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン
- (8) 1-メチル-6-{2-(N-ピロリジニル)エトキシ}-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
- (9) 4-クロロ-7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
- (10) 7-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
- (11) 7-(3-アミノプロポキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
- (12) 7-(2-アミノエトキシ)-1-メチル-

(6)

特開平8-208602

9

10

4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
(13) 7-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1-
メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグ
アニジン

(14) 6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1-
メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグ
アニジン

(15) 6-(2-ジエチルアミノエトキシ)-1-
メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグ
アニジン

(16) 7-[4-(アミノメチル)フェノキシ]-
4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

(17) 6-(2-アミノエトキシ)-1-メチル-
4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

(18) 7-[4-(アミノメチル)ベンジルオキ
シ]-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグア
ニジン

(19) 6-[4-(アミノメチル)ベンジルオキ
シ]-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグア
ニジン

(20) 6-[4-(アミノメチル)フェノキシ]-
4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

(21) 4-クロロ-6-[4-(ジメチルアミノメ
チル)フェノキシ]-1-メチル-2-インドロイルグ
アニジン

(22) 4-クロロ-7-[4-(ジメチルアミノメ
チル)フェノキシ]-1-メチル-2-インドロイルグ
アニジン

(23) 4-クロロ-7-[4-(ジメチルアミノメ
チル)ベンジルオキシ]-1-メチル-2-インドロイ
ルグアニジン

(24) 4-クロロ-6-[4-(ジメチルアミノメ
チル)ベンジルオキシ]-1-メチル-2-インドロイ
ルグアニジン

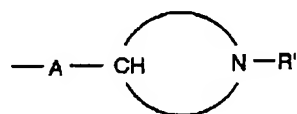
【請求項23】 R_1 が水素原子、アルキル基、置換アル
キル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル
基、ハロゲン原子、ニトロ基、アシル基、カルボキシル
基、アルコキシカルボニル基、芳香族基、または式- O
 R_3 、- NR_6 R_7 、- SO_2 NR_6 R_7 もしくは- S
(O)。 R_{40} で示される基を表し、一個または同一もし
くは異なって複数個置換していてもよく、 R_2 は水素原
子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、
水酸基、アルコキシ基、式- CH_2 R_{20} で示される基、
または芳香族基を表し、

R_3 は、一または同一もしくは異なって複数個置換して
いてもよく、アリールアルキル基またはヘテロアリール
アルキル基を表し、これらのアリール部分およびヘテロ
アリール部分は、アルキル基、置換アルキル基、アルコ
キシカルボニル基、カルボキシル基、- $CONR_6$
 R_7 、および- SO_2 NR_6 R_7 からなる群より選ば

れる置換基を有し、または、 R_3 は式- $A-R_6$ 。 [A は
酸素原子または式- $S(O)$ 。 -もしくは- $N(R_{50})$ -
で示される基 (R_{50} は水素原子またはアルキル基であ
る)を表し、 R_6 はアリール基またはヘテロアリール基
を表し、当該アリール基及びヘテロアリール基は、アル
キル基、- NR_6 R_7 で置換されたアルキル基、ハロゲ
ン原子、ニトロ基、アルコキシカルボニル基、カルボキ
シル基、- OR_3 、- NR_6 R_7 、- $CONR_6$ R_7 、
および- SO_2 NR_6 R_7 からなる群より選ばれる置換
基を有する。] で示される基、もしくは式- $A-(CH_2)$
 m 。 - R_6 。 [A は酸素原子または式- $S(O)$ 。 -も
しくは- $N(R_{50})$ -で示される基 (R_{50} は水素原子ま
たはアルキル基である)を表し、 R_6 はアリール基ま
たはヘテロアリール基を表し、当該アリール基及びヘテロ
アリール基は、アルキル基、- NR_6 R_7 で置換された
アルキル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル
基、- OR_{31} 、- $CONR_6$ R_7 および- SO_2 NR_6
 R_7 からなる群より選ばれる置換基を有し、 m は1~8
を表し、 R_{31} は、置換アルキル基、シクロアルキル基、
- CH_2 R_{30} (R_{30} はアルケニル基またはアルキニル
基)を表す。] で示される基を表す請求項14記載のイン
ドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容
される酸付加塩。

【請求項24】 R_4 が

【化9】



【式中、 A は酸素原子または式- $S(O)$ 。 -もしくは
- $N(R_{50})$ -で示される基 (R_{50} は水素原子またはアル
キル基である)を表し、 R' は水素原子、アルキル基
または置換アルキル基を表し、環は3~8員の窒素原子
1つを含有する飽和複素環を表す。] で示される基を表
す請求項14記載のインドロイルグアニジン誘導体また
はその医薬として許容される酸付加塩。

【請求項25】 請求項1、2、3、4、5、6、7、
8、9、10、11、12、13、14、15、16、
17、18、19、20、21、22、23または24
記載のインドロイルグアニジン誘導体もしくはその医薬
として許容される酸付加塩を含有する医薬。

【請求項26】 請求項1、2、3、4、5、6、7、
8、9、10、11、12、13、14、15、16、
17、18、19、20、21、22、23または24
記載のインドロイルグアニジン誘導体もしくはその医薬
として許容される酸付加塩を含有するナトリウム/プロ
トン交換輸送系阻害剤。

【請求項27】 高血圧、不整脈、狭心症、心肥大、糖
尿病、虚血もしくは虚血再灌流による臓器障害、脳虚血
障害、細胞の過剰増殖が原因となる疾患または内皮細胞

(7)

特開平8-208602

11

の障害による疾患の治療剤もしくは予防剤である請求項26記載のナトリウム／プロトン交換輸送系阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規なインドロイルグアニジン誘導体に関する。本発明化合物はナトリウム／プロトン (Na^+ / H^+) 交換輸送系阻害作用を有し、ナトリウム／プロトン (Na^+ / H^+) 交換輸送系の亢進に起因する疾患、例えば、高血圧、不整脈、狭心症、心肥大、糖尿病、虚血もしくは虚血再灌流による臓器障害 (例えば心筋虚血再灌流障害、急性腎不全、外科的処置 (例えば臓器移植やPTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)) により生じる障害など)、脳虚血障害 (例えば脳梗塞に伴う障害、脳卒中後の後遺症として起こる障害、脳浮腫など)、細胞の過剰増殖 (例えば繊維芽細胞増殖、平滑筋細胞増殖、メサングウム細胞増殖など) が原因となる疾患 (例えばアテローム性動脈硬化、肺繊維症、肝繊維症、腎繊維症、腎糸球体硬化症、器官肥大、前立腺肥大、糖尿病合併症、PTCA後の再狭窄など)、内皮細胞の障害による疾患等の治療、予防薬として有用である。

【0002】

【従来の技術】ある種の多環性アロイルグアニジン誘導体、例えば、多環としてナフタレン、9, 10-ジヒドロアントラセン、ベンゾフラン、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、メチレンジオキシベンゼン、ピリドチオフェン、ピリミドチオフェン、キノリン、1, 6-ナフチリジン、1, 8-ナフチリジン、3, 4-ジヒドロベンゾピラン、3, 4-ジヒドロキナゾリン-4-オン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-2-オン、キノキサリン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン、ベンゾアゼピン、ベンゾトリアゼピン、ベンゾイミダゾロチアジン、ベンゾピラノピラン、ベンゾカルバゾール環を有する多環性アロイルグアニジン誘導体が知られており、インドール環を有するアロイルグアニジン誘導体としては、1-グアニジノカルボニルトリプトファン (ケミカル・アブストラクトに登録されているが文献名の記載はない。登録番号: 18322-34-4) が知られている。

【0003】一方、ある種の単環性アロイルグアニジン誘導体、例えば、アミロライドに代表されるピラジノイルグアニジン誘導体がナトリウム／プロトン (Na^+ / H^+) 交換輸送系阻害作用を有し、抗不整脈作用を有することが知られている (例えば、J. Membrane Biol., Vol. 105, 1 (1988); Circulation, Vol. 79, 1257 (1989))。また、最近になって、ベンゾイルグアニジン誘導体がナトリウム／プロトン (Na^+ / H^+) 交換輸送系阻害作用を有し、抗不整脈作用を有することが報告された (例えば、J. Mol. Cell. Cardiol., Vol. 24, Suppl. I, S.92(1992); J. Mol. Cell. Cardiol., Vol. 24,

12

Suppl. I, S.117(1992); 特開平3-106858号公報; 特開平5-339228号公報)。

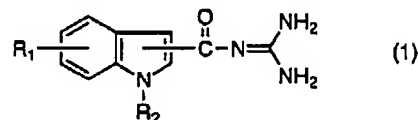
【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、ナトリウム／プロトン (Na^+ / H^+) 交換輸送系阻害作用を有し、ナトリウム／プロトン (Na^+ / H^+) 交換輸送系の亢進に起因する疾患、例えば、高血圧、不整脈、狭心症、心肥大、糖尿病、虚血もしくは虚血再灌流による臓器障害 (例えば心筋虚血再灌流障害、急性腎不全、外科的処置 (例えば臓器移植やPTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)) により生じる障害など)、脳虚血障害 (例えば脳梗塞に伴う障害、脳卒中後の後遺症として起こる障害、脳浮腫など)、細胞の過剰増殖 (例えば繊維芽細胞増殖、平滑筋細胞増殖、メサングウム細胞増殖など) が原因となる疾患 (例えばアテローム性動脈硬化、肺繊維症、肝繊維症、腎繊維症、腎糸球体硬化症、器官肥大、前立腺肥大、糖尿病合併症、PTCA後の再狭窄など)、内皮細胞の障害による疾患等の治療、予防薬として有用な、新規なインドロイルグアニジン誘導体を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、下記一般式(1)

【化10】



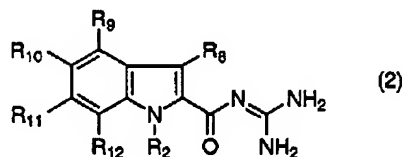
(式中、 R_1 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、芳香族基、または式- $\text{O}-\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_6$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}_6$ 、 $-\text{R}_7$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}_6$ 、 $-\text{R}_7$ 、 $-\text{R}_8$ 、 $-\text{R}_9$ 、 $-\text{R}_{10}$ 、 $-\text{R}_{11}$ 、 $-\text{R}_{12}$ 、 $-\text{R}_{13}$ 、 $-\text{R}_{14}$ 、 $-\text{R}_{15}$ 、 $-\text{R}_{16}$ 、 $-\text{R}_{17}$ 、 $-\text{R}_{18}$ 、 $-\text{R}_{19}$ 、 $-\text{R}_{20}$ 、 $-\text{R}_{21}$ 、 $-\text{R}_{22}$ 、 $-\text{R}_{23}$ 、 $-\text{R}_{24}$ 、 $-\text{R}_{25}$ 、 $-\text{R}_{26}$ 、 $-\text{R}_{27}$ 、 $-\text{R}_{28}$ 、 $-\text{R}_{29}$ 、 $-\text{R}_{30}$ 、 $-\text{R}_{31}$ 、 $-\text{R}_{32}$ 、 $-\text{R}_{33}$ 、 $-\text{R}_{34}$ 、 $-\text{R}_{35}$ 、 $-\text{R}_{36}$ 、 $-\text{R}_{37}$ 、 $-\text{R}_{38}$ 、 $-\text{R}_{39}$ 、 $-\text{R}_{40}$ 、 $-\text{R}_{41}$ 、 $-\text{R}_{42}$ 、 $-\text{R}_{43}$ 、 $-\text{R}_{44}$ 、 $-\text{R}_{45}$ 、 $-\text{R}_{46}$ 、 $-\text{R}_{47}$ 、 $-\text{R}_{48}$ 、 $-\text{R}_{49}$ 、 $-\text{R}_{50}$ 、 $-\text{R}_{51}$ 、 $-\text{R}_{52}$ 、 $-\text{R}_{53}$ 、 $-\text{R}_{54}$ 、 $-\text{R}_{55}$ 、 $-\text{R}_{56}$ 、 $-\text{R}_{57}$ 、 $-\text{R}_{58}$ 、 $-\text{R}_{59}$ 、 $-\text{R}_{60}$ 、 $-\text{R}_{61}$ 、 $-\text{R}_{62}$ 、 $-\text{R}_{63}$ 、 $-\text{R}_{64}$ 、 $-\text{R}_{65}$ 、 $-\text{R}_{66}$ 、 $-\text{R}_{67}$ 、 $-\text{R}_{68}$ 、 $-\text{R}_{69}$ 、 $-\text{R}_{70}$ 、 $-\text{R}_{71}$ 、 $-\text{R}_{72}$ 、 $-\text{R}_{73}$ 、 $-\text{R}_{74}$ 、 $-\text{R}_{75}$ 、 $-\text{R}_{76}$ 、 $-\text{R}_{77}$ 、 $-\text{R}_{78}$ 、 $-\text{R}_{79}$ 、 $-\text{R}_{80}$ 、 $-\text{R}_{81}$ 、 $-\text{R}_{82}$ 、 $-\text{R}_{83}$ 、 $-\text{R}_{84}$ 、 $-\text{R}_{85}$ 、 $-\text{R}_{86}$ 、 $-\text{R}_{87}$ 、 $-\text{R}_{88}$ 、 $-\text{R}_{89}$ 、 $-\text{R}_{90}$ 、 $-\text{R}_{91}$ 、 $-\text{R}_{92}$ 、 $-\text{R}_{93}$ 、 $-\text{R}_{94}$ 、 $-\text{R}_{95}$ 、 $-\text{R}_{96}$ 、 $-\text{R}_{97}$ 、 $-\text{R}_{98}$ 、 $-\text{R}_{99}$ 、 $-\text{R}_{100}$ 、 $-\text{R}_{101}$ 、 $-\text{R}_{102}$ 、 $-\text{R}_{103}$ 、 $-\text{R}_{104}$ 、 $-\text{R}_{105}$ 、 $-\text{R}_{106}$ 、 $-\text{R}_{107}$ 、 $-\text{R}_{108}$ 、 $-\text{R}_{109}$ 、 $-\text{R}_{110}$ 、 $-\text{R}_{111}$ 、 $-\text{R}_{112}$ 、 $-\text{R}_{113}$ 、 $-\text{R}_{114}$ 、 $-\text{R}_{115}$ 、 $-\text{R}_{116}$ 、 $-\text{R}_{117}$ 、 $-\text{R}_{118}$ 、 $-\text{R}_{119}$ 、 $-\text{R}_{120}$ 、 $-\text{R}_{121}$ 、 $-\text{R}_{122}$ 、 $-\text{R}_{123}$ 、 $-\text{R}_{124}$ 、 $-\text{R}_{125}$ 、 $-\text{R}_{126}$ 、 $-\text{R}_{127}$ 、 $-\text{R}_{128}$ 、 $-\text{R}_{129}$ 、 $-\text{R}_{130}$ 、 $-\text{R}_{131}$ 、 $-\text{R}_{132}$ 、 $-\text{R}_{133}$ 、 $-\text{R}_{134}$ 、 $-\text{R}_{135}$ 、 $-\text{R}_{136}$ 、 $-\text{R}_{137}$ 、 $-\text{R}_{138}$ 、 $-\text{R}_{139}$ 、 $-\text{R}_{140}$ 、 $-\text{R}_{141}$ 、 $-\text{R}_{142}$ 、 $-\text{R}_{143}$ 、 $-\text{R}_{144}$ 、 $-\text{R}_{145}$ 、 $-\text{R}_{146}$ 、 $-\text{R}_{147}$ 、 $-\text{R}_{148}$ 、 $-\text{R}_{149}$ 、 $-\text{R}_{150}$ 、 $-\text{R}_{151}$ 、 $-\text{R}_{152}$ 、 $-\text{R}_{153}$ 、 $-\text{R}_{154}$ 、 $-\text{R}_{155}$ 、 $-\text{R}_{156}$ 、 $-\text{R}_{157}$ 、 $-\text{R}_{158}$ 、 $-\text{R}_{159}$ 、 $-\text{R}_{160}$ 、 $-\text{R}_{161}$ 、 $-\text{R}_{162}$ 、 $-\text{R}_{163}$ 、 $-\text{R}_{164}$ 、 $-\text{R}_{165}$ 、 $-\text{R}_{166}$ 、 $-\text{R}_{167}$ 、 $-\text{R}_{168}$ 、 $-\text{R}_{169}$ 、 $-\text{R}_{170}$ 、 $-\text{R}_{171}$ 、 $-\text{R}_{172}$ 、 $-\text{R}_{173}$ 、 $-\text{R}_{174}$ 、 $-\text{R}_{175}$ 、 $-\text{R}_{176}$ 、 $-\text{R}_{177}$ 、 $-\text{R}_{178}$ 、 $-\text{R}_{179}$ 、 $-\text{R}_{180}$ 、 $-\text{R}_{181}$ 、 $-\text{R}_{182}$ 、 $-\text{R}_{183}$ 、 $-\text{R}_{184}$ 、 $-\text{R}_{185}$ 、 $-\text{R}_{186}$ 、 $-\text{R}_{187}$ 、 $-\text{R}_{188}$ 、 $-\text{R}_{189}$ 、 $-\text{R}_{190}$ 、 $-\text{R}_{191}$ 、 $-\text{R}_{192}$ 、 $-\text{R}_{193}$ 、 $-\text{R}_{194}$ 、 $-\text{R}_{195}$ 、 $-\text{R}_{196}$ 、 $-\text{R}_{197}$ 、 $-\text{R}_{198}$ 、 $-\text{R}_{199}$ 、 $-\text{R}_{200}$ 、 $-\text{R}_{201}$ 、 $-\text{R}_{202}$ 、 $-\text{R}_{203}$ 、 $-\text{R}_{204}$ 、 $-\text{R}_{205}$ 、 $-\text{R}_{206}$ 、 $-\text{R}_{207}$ 、 $-\text{R}_{208}$ 、 $-\text{R}_{209}$ 、 $-\text{R}_{210}$ 、 $-\text{R}_{211}$ 、 $-\text{R}_{212}$ 、 $-\text{R}_{213}$ 、 $-\text{R}_{214}$ 、 $-\text{R}_{215}$ 、 $-\text{R}_{216}$ 、 $-\text{R}_{217}$ 、 $-\text{R}_{218}$ 、 $-\text{R}_{219}$ 、 $-\text{R}_{220}$ 、 $-\text{R}_{221}$ 、 $-\text{R}_{222}$ 、 $-\text{R}_{223}$ 、 $-\text{R}_{224}$ 、 $-\text{R}_{225}$ 、 $-\text{R}_{226}$ 、 $-\text{R}_{227}$ 、 $-\text{R}_{228}$ 、 $-\text{R}_{229}$ 、 $-\text{R}_{230}$ 、 $-\text{R}_{231}$ 、 $-\text{R}_{232}$ 、 $-\text{R}_{233}$ 、 $-\text{R}_{234}$ 、 $-\text{R}_{235}$ 、 $-\text{R}_{236}$ 、 $-\text{R}_{237}$ 、 $-\text{R}_{238}$ 、 $-\text{R}_{239}$ 、 $-\text{R}_{240}$ 、 $-\text{R}_{241}$ 、 $-\text{R}_{242}$ 、 $-\text{R}_{243}$ 、 $-\text{R}_{244}$ 、 $-\text{R}_{245}$ 、 $-\text{R}_{246}$ 、 $-\text{R}_{247}$ 、 $-\text{R}_{248}$ 、 $-\text{R}_{249}$ 、 $-\text{R}_{250}$ 、 $-\text{R}_{251}$ 、 $-\text{R}_{252}$ 、 $-\text{R}_{253}$ 、 $-\text{R}_{254}$ 、 $-\text{R}_{255}$ 、 $-\text{R}_{256}$ 、 $-\text{R}_{257}$ 、 $-\text{R}_{258}$ 、 $-\text{R}_{259}$ 、 $-\text{R}_{260}$ 、 $-\text{R}_{261}$ 、 $-\text{R}_{262}$ 、 $-\text{R}_{263}$ 、 $-\text{R}_{264}$ 、 $-\text{R}_{265}$ 、 $-\text{R}_{266}$ 、 $-\text{R}_{267}$ 、 $-\text{R}_{268}$ 、 $-\text{R}_{269}$ 、 $-\text{R}_{270}$ 、 $-\text{R}_{271}$ 、 $-\text{R}_{272}$ 、 $-\text{R}_{273}$ 、 $-\text{R}_{274}$ 、 $-\text{R}_{275}$ 、 $-\text{R}_{276}$ 、 $-\text{R}_{277}$ 、 $-\text{R}_{278}$ 、 $-\text{R}_{279}$ 、 $-\text{R}_{280}$ 、 $-\text{R}_{281}$ 、 $-\text{R}_{282}$ 、 $-\text{R}_{283}$ 、 $-\text{R}_{284}$ 、 $-\text{R}_{285}$ 、 $-\text{R}_{286}$ 、 $-\text{R}_{287}$ 、 $-\text{R}_{288}$ 、 $-\text{R}_{289}$ 、 $-\text{R}_{290}$ 、 $-\text{R}_{291}$ 、 $-\text{R}_{292}$ 、 $-\text{R}_{293}$ 、 $-\text{R}_{294}$ 、 $-\text{R}_{295}$ 、 $-\text{R}_{296}$ 、 $-\text{R}_{297}$ 、 $-\text{R}_{298}$ 、 $-\text{R}_{299}$ 、 $-\text{R}_{300}$ 、 $-\text{R}_{301}$ 、 $-\text{R}_{302}$ 、 $-\text{R}_{303}$ 、 $-\text{R}_{304}$ 、 $-\text{R}_{305}$ 、 $-\text{R}_{306}$ 、 $-\text{R}_{307}$ 、 $-\text{R}_{308}$ 、 $-\text{R}_{309}$ 、 $-\text{R}_{310}$ 、 $-\text{R}_{311}$ 、 $-\text{R}_{312}$ 、 $-\text{R}_{313}$ 、 $-\text{R}_{314}$ 、 $-\text{R}_{315}$ 、 $-\text{R}_{316}$ 、 $-\text{R}_{317}$ 、 $-\text{R}_{318}$ 、 $-\text{R}_{319}$ 、 $-\text{R}_{320}$ 、 $-\text{R}_{321}$ 、 $-\text{R}_{322}$ 、 $-\text{R}_{323}$ 、 $-\text{R}_{324}$ 、 $-\text{R}_{325}$ 、 $-\text{R}_{326}$ 、 $-\text{R}_{327}$ 、 $-\text{R}_{328}$ 、 $-\text{R}_{329}$ 、 $-\text{R}_{330}$ 、 $-\text{R}_{331}$ 、 $-\text{R}_{332}$ 、 $-\text{R}_{333}$ 、 $-\text{R}_{334}$ 、 $-\text{R}_{335}$ 、 $-\text{R}_{336}$ 、 $-\text{R}_{337}$ 、 $-\text{R}_{338}$ 、 $-\text{R}_{339}$ 、 $-\text{R}_{340}$ 、 $-\text{R}_{341}$ 、 $-\text{R}_{342}$ 、 $-\text{R}_{343}$ 、 $-\text{R}_{344}$ 、 $-\text{R}_{345}$ 、 $-\text{R}_{346}$ 、 $-\text{R}_{347}$ 、 $-\text{R}_{348}$ 、 $-\text{R}_{349}$ 、 $-\text{R}_{350}$ 、 $-\text{R}_{351}$ 、 $-\text{R}_{352}$ 、 $-\text{R}_{353}$ 、 $-\text{R}_{354}$ 、 $-\text{R}_{355}$ 、 $-\text{R}_{356}$ 、 $-\text{R}_{357}$ 、 $-\text{R}_{358}$ 、 $-\text{R}_{359}$ 、 $-\text{R}_{360}$ 、 $-\text{R}_{361}$ 、 $-\text{R}_{362}$ 、 $-\text{R}_{363}$ 、 $-\text{R}_{364}$ 、 $-\text{R}_{365}$ 、 $-\text{R}_{366}$ 、 $-\text{R}_{367}$ 、 $-\text{R}_{368}$ 、 $-\text{R}_{369}$ 、 $-\text{R}_{370}$ 、 $-\text{R}_{371}$ 、 $-\text{R}_{372}$ 、 $-\text{R}_{373}$ 、 $-\text{R}_{374}$ 、 $-\text{R}_{375}$ 、 $-\text{R}_{376}$ 、 $-\text{R}_{377}$ 、 $-\text{R}_{378}$ 、 $-\text{R}_{379}$ 、 $-\text{R}_{380}$ 、 $-\text{R}_{381}$ 、 $-\text{R}_{382}$ 、 $-\text{R}_{383}$ 、 $-\text{R}_{384}$ 、 $-\text{R}_{385}$ 、 $-\text{R}_{386}$ 、 $-\text{R}_{387}$ 、 $-\text{R}_{388}$ 、 $-\text{R}_{389}$ 、 $-\text{R}_{390}$ 、 $-\text{R}_{391}$ 、 $-\text{R}_{392}$ 、 $-\text{R}_{393}$ 、 $-\text{R}_{394}$ 、 $-\text{R}_{395}$ 、 $-\text{R}_{396}$ 、 $-\text{R}_{397}$ 、 $-\text{R}_{398}$ 、 $-\text{R}_{399}$ 、 $-\text{R}_{400}$ 、 $-\text{R}_{401}$ 、 $-\text{R}_{402}$ 、 $-\text{R}_{403}$ 、 $-\text{R}_{404}$ 、 $-\text{R}_{405}$ 、 $-\text{R}_{406}$ 、 $-\text{R}_{407}$ 、 $-\text{R}_{408}$ 、 $-\text{R}_{409}$ 、 $-\text{R}_{410}$ 、 $-\text{R}_{411}$ 、 $-\text{R}_{412}$ 、 $-\text{R}_{413}$ 、 $-\text{R}_{414}$ 、 $-\text{R}_{415}$ 、 $-\text{R}_{416}$ 、 $-\text{R}_{417}$ 、 $-\text{R}_{418}$ 、 $-\text{R}_{419}$ 、 $-\text{R}_{420}$ 、 $-\text{R}_{421}$ 、 $-\text{R}_{422}$ 、 $-\text{R}_{423}$ 、 $-\text{R}_{424}$ 、 $-\text{R}_{425}$ 、 $-\text{R}_{426}$ 、 $-\text{R}_{427}$ 、 $-\text{R}_{428}$ 、 $-\text{R}_{429}$ 、 $-\text{R}_{430}$ 、 $-\text{R}_{431}$ 、 $-\text{R}_{432}$ 、 $-\text{R}_{433}$ 、 $-\text{R}_{434}$ 、 $-\text{R}_{435}$ 、 $-\text{R}_{436}$ 、 $-\text{R}_{437}$ 、 $-\text{R}_{438}$ 、 $-\text{R}_{439}$ 、 $-\text{R}_{440}$ 、 $-\text{R}_{441}$ 、 $-\text{R}_{442}$ 、 $-\text{R}_{443}$ 、 $-\text{R}_{444}$ 、 $-\text{R}_{445}$ 、 $-\text{R}_{446}$ 、 $-\text{R}_{447}$ 、 $-\text{R}_{448}$ 、 $-\text{R}_{449}$ 、 $-\text{R}_{450}$ 、 $-\text{R}_{451}$ 、 $-\text{R}_{452}$ 、 $-\text{R}_{453}$ 、 $-\text{R}_{454}$ 、 $-\text{R}_{455}$ 、 $-\text{R}_{456}$ 、 $-\text{R}_{457}$ 、 $-\text{R}_{458}$ 、 $-\text{R}_{459}$ 、 $-\text{R}_{460}$ 、 $-\text{R}_{461}$ 、 $-\text{R}_{462}$ 、 $-\text{R}_{463}$ 、 $-\text{R}_{464}$ 、 $-\text{R}_{465}$ 、 $-\text{R}_{466}$ 、 $-\text{R}_{467}$ 、 $-\text{R}_{468}$ 、 $-\text{R}_{469}$ 、 $-\text{R}_{470}$ 、 $-\text{R}_{471}$ 、 $-\text{R}_{472}$ 、 $-\text{R}_{473}$ 、 $-\text{R}_{474}$ 、 $-\text{R}_{475}$ 、 $-\text{R}_{476}$ 、 $-\text{R}_{477}$ 、 $-\text{R}_{478}$ 、 $-\text{R}_{479}$ 、 $-\text{R}_{480}$ 、 $-\text{R}_{481}$ 、 $-\text{R}_{482}$ 、 $-\text{R}_{483}$ 、 $-\text{R}_{484}$ 、 $-\text{R}_{485}$ 、 $-\text{R}_{486}$ 、 $-\text{R}_{487}$ 、 $-\text{R}_{488}$ 、 $-\text{R}_{489}$ 、 $-\text{R}_{490}$ 、 $-\text{R}_{491}$ 、 $-\text{R}_{492}$ 、 $-\text{R}_{493}$ 、 $-\text{R}_{494}$ 、 $-\text{R}_{495}$ 、 $-\text{R}_{496}$ 、 $-\text{R}_{497}$ 、 $-\text{R}_{498}$ 、 $-\text{R}_{499}$ 、 $-\text{R}_{500}$ 、 $-\text{R}_{501}$ 、 $-\text{R}_{502}$ 、 $-\text{R}_{503}$ 、 $-\text{R}_{504}$ 、 $-\text{R}_{505}$ 、 $-\text{R}_{506}$ 、 $-\text{R}_{507}$ 、 $-\text{R}_{508}$ 、 $-\text{R}_{509}$ 、 $-\text{R}_{510}$ 、 $-\text{R}_{511}$ 、 $-\text{R}_{512}$ 、 $-\text{R}_{513}$ 、 $-\text{R}_{514}$ 、 $-\text{R}_{515}$ 、 $-\text{R}_{516}$ 、 $-\text{R}_{517}$ 、 $-\text{R}_{518}$ 、 $-\text{R}_{519}$ 、 $-\text{R}_{520}$ 、 $-\text{R}_{521}$ 、 $-\text{R}_{522}$ 、 $-\text{R}_{523}$ 、 $-\text{R}_{524}$ 、 $-\text{R}_{525}$ 、 $-\text{R}_{526}$ 、 $-\text{R}_{527}$ 、 $-\text{R}_{528}$ 、 $-\text{R}_{529}$ 、 $-\text{R}_{530}$ 、 $-\text{R}_{531}$ 、 $-\text{R}_{532}$ 、 $-\text{R}_{533}$ 、 $-\text{R}_{534}$ 、 $-\text{R}_{535}$ 、 $-\text{R}_{536}$ 、 $-\text{R}_{537}$ 、 $-\text{R}_{538}$ 、 $-\text{R}_{539}$ 、 $-\text{R}_{540}$ 、 $-\text{R}_{541}$ 、 $-\text{R}_{542}$ 、 $-\text{R}_{543}$ 、 $-\text{R}_{544}$ 、 $-\text{R}_{545}$ 、 $-\text{R}_{546}$ 、 $-\text{R}_{547}$ 、 $-\text{R}_{548}$ 、 $-\text{R}_{549}$ 、 $-\text{R}_{550}$ 、 $-\text{R}_{551}$ 、 $-\text{R}_{552}$ 、 $-\text{R}_{553}$ 、 $-\text{R}_{554}$ 、 $-\text{R}_{555}$ 、 $-\text{R}_{556}$ 、 $-\text{R}_{557}$ 、 $-\text{R}_{558}$ 、 $-\text{R}_{559}$ 、 $-\text{R}_{560}$ 、 $-\text{R}_{561}$ 、 $-\text{R}_{562}$ 、 $-\text{R}_{563}$ 、 $-\text{R}_{564}$ 、 $-\text{R}_{565}$ 、 $-\text{R}_{566}$ 、 $-\text{R}_{567}$ 、 $-\text{R}_{568}$ 、 $-\text{R}_{569}$ 、 $-\text{R}_{570}$ 、 $-\text{R}_{571}$ 、 $-\text{R}_{572}$ 、 $-\text{R}_{573}$ 、 $-\text{R}_{574}$ 、 $-\text{R}_{575}$ 、 $-\text{R}_{576}$ 、 $-\text{R}_{577}$ 、 $-\text{R}_{578}$ 、 $-\text{R}_{579}$ 、 $-\text{R}_{580}$ 、 $-\text{R}_{581}$ 、 $-\text{R}_{582}$ 、 $-\text{R}_{583}$ 、 $-\text{R}_{584}$ 、 $-\text{R}_{585}$ 、 $-\text{R}_{586}$ 、 $-\text{R}_{587}$ 、 $-\text{R}_{588}$ 、 $-\text{R}_{589}$ 、 $-\text{R}_{590}$ 、 $-\text{R}_{591}$ 、 $-\text{R}_{592}$ 、 $-\text{R}_{593}$ 、 $-\text{R}_{594}$ 、 $-\text{R}_{595}$ 、 $-\text{R}_{596}$ 、 $-\text{R}_{597}$ 、 $-\text{R}_{598}$ 、 $-\text{R}_{599}$ 、 $-\text{R}_{600}$ 、 $-\text{R}_{601}$ 、 $-\text{R}_{602}$ 、 $-\text{R}_{603}$ 、 $-\text{R}_{604}$ 、 $-\text{R}_{605}$ 、 $-\text{R}_{606}$ 、 $-\text{R}_{607}$ 、 $-\text{R}_{608}$ 、 $-\text{R}_{609}$ 、 $-\text{R}_{610}$ 、 $-\text{R}_{611}$ 、 $-\text{R}_{612}$ 、 $-\text{R}_{613}$ 、 $-\text{R}_{614}$ 、 $-\text{R}_{615}$ 、 $-\text{R}_{616}$ 、 $-\text{R}_{617}$ 、 $-\text{R}_{618}$ 、 $-\text{R}_{619}$ 、 $-\text{R}_{620}$ 、 $-\text{R}_{621}$ 、 $-\text{R}_{622}$ 、 $-\text{R}_{623}$ 、 $-\text{R}_{624}$ 、 $-\text{R}_{625}$ 、 $-\text{R}_{626}$ 、 $-\text{R}_{627}$ 、 $-\text{R}_{628}$ 、 $-\text{R}_{629}$ 、 $-\text{R}_{630}$ 、 $-\text{R}_{631}$ 、 $-\text{R}_{632}$ 、 $-\text{R}_{633}$ 、 $-\text{R}_{634}$ 、 $-\text{R}_{635}$ 、 $-\text{R}_{636}$ 、 $-\text{R}_{637}$ 、 $-\text{R}_{638}$ 、 $-\text{R}_{639}$ 、 $-\text{R}_{640}$ 、 $-\text{R}_{641}$ 、 $-\text{R}_{642}$ 、 $-\text{R}_{643}$ 、 $-\text{R}_{644}$ 、 $-\text{R}_{645}$ 、 $-\text{R}_{646}$ 、 $-\text{R}_{647}$ 、 $-\text{R}_{648}$ 、 $-\text{R}_{649}$ 、 $-\text{R}_{650}$ 、 $-\text{R}_{651}$ 、 $-\text{R}_{652}$ 、 $-\text{R}_{653}$ 、 $-\text{R}_{654}$ 、 $-\text{R}_{655}$ 、 $-\text{R}_{656}$ 、 $-\text{R}_{657}$ 、 $-\text{R}_{658}$ 、 $-\text{R}_{659}$ 、 $-\text{R}_{660}$ 、 $-\text{R}_{661}$ 、 $-\text{R}_{662}$ 、 $-\text{R}_{663}$ 、 $-\text{R}_{664}$ 、 $-\text{R}_{665}$ 、 $-\text{R}_{666}$ 、 $-\text{R}_{667}$ 、 $-\text{R}_{668}$ 、 $-\text{R}_{669}$ 、 $-\text{R}_{670}$ 、 $-\text{R}_{671}$ 、 $-\text{R}_{672}$ 、 $-\text{R}_{673}$ 、 $-\text{R}_{674}$ 、 $-\text{R}_{675}$ 、 $-\text{R}_{676}$ 、 $-\text{R}_{677}$ 、 $-\text{R}_{678}$ 、 $-\text{R}_{679}$ 、 $-\text{R}_{680}$ 、 $-\text{R}_{681}$ 、 $$

13

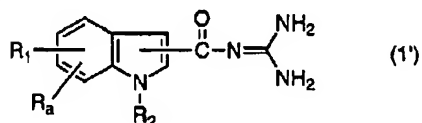
ルキニル基を表す)で示される基を表す。R₉は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、芳香族基、または式—CH₂—R₃₀(R₃₀はアルケニル基またはアルキニル基を表す)で示される基を表し、R₆およびR₇は互いに独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、芳香族基、または式—CH₂—R₆₀で示される基(R₆₀はアルケニル基またはアルキニル基を表す)を表すか、あるいはR₆およびR₇が互いに結合して、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和5ないし7員環の環状アミノ基を表す。但し、上記一般式において、R₁基およびグアニジノカルボニル基はインドール環の六員環部分または五員環部分のいずれに結合していてもよい。)で表されるインドロイルグアニジン誘導体またはその医薬として許容される酸付加塩、並びに、上記化合物を含有するナトリウム/プロトン交換輸送系阻害剤に関する。

【0006】また、下記一般式(2)および一般式(1')で表される化合物並びにこれらを含有するナトリウム/プロトン交換輸送系阻害剤は、各々、本発明の実施態様の例である。

【化12】



【化13】



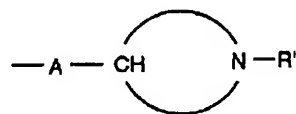
(式中、R₁およびR₂は前記のとおりである。R_aはR₁で表される基に相当するものであるが、就中、一または二以上の、同一もしくは互いに異なるアリールアルキル基またはヘテロアリールアルキル基を表し、これらのアリール部分およびヘテロアリール部分は、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、—CONR₆R₇、—SO₂NR₆R₇および—S(O)。R₄₀からなる群より選ばれる置換基を有し、または、R_aは式—A—R₆(Aは酸素原子または式—S(O)。—もしくは—N(R₅₀)—で示される基(R₅₀は水素原子またはアルキル基である)を表し、R₆はアリール基またはヘテロアリール基を表し、当該アリール基及びヘテロアリール基は、アルキル基、置換アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、—OR₃、—NR₆R₇、—CONR₆R₇、—SO₂NR₆R₇および—S(O)。R₄₀からなる群より選ばれる置換基を有していてもよ

(8)

特開平8-208602

14

い。)で示される基、
【化14】



(式中、Aは酸素原子または式—S(O)。—もしくは—N(R₅₀)—で示される基(R₅₀は水素原子またはアルキル基である)を表し、R'は水素原子、アルキル基または置換アルキル基を表し、環は3~8員の窒素原子1つを含有する飽和複素環を表す。)で示される基、もしくは式—A—(CH₂)。—R₆(Aは酸素原子または式—S(O)。—もしくは—N(R₅₀)—で示される基(R₅₀は水素原子またはアルキル基である)を表し、R₆はアリール基またはヘテロアリール基を表し、当該アリール基及びヘテロアリール基は、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、—OR₃₁、—CONR₆R₇、—SO₂NR₆R₇および—S(O)。R₄₀からなる群より選ばれる置換基を有し、■は1~8を表し、R₃₁は、置換アルキル基、シクロアルキル基、—CH₂—R₃₀(R₃₀はアルケニル基またはアルキニル基)を表す。)で示される基を表す。R₈、R₉、R₁₀、R₁₁およびR₁₂は互いに独立して、前記R₁に相当する基を表す。)

さらに別の実施態様として、上記式(2)において、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁およびR₁₂の少なくとも一つがR_aで示される基である場合が挙げられる。

【0007】本発明における各種の基を以下に説明する。アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの直鎖または分枝した炭素原子数8個以下のアルキル基が挙げられる。

【0008】アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、プロベニル、2-プロベニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルなどの炭素原子数6個以下のアルケニル基が挙げられる。アルキニル基としては、例えばエチニル、プロパルギル、ブチニル、ペンチニルなどの炭素原子数2~6個のアルキニル基が挙げられる。

【0009】シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの炭素原子数3~7個のシクロアルキル基が挙げられる。

【0010】ハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素および臭素原子が挙げられる。

【0011】アシル基としては、例えばアセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイルなどの直鎖または分枝した炭素原子数8個以下のアルカノイル基、例えばフェニルアセチル、フェニルプロパノイルなどの炭素原子数10個以下のアリールアルカノイル基、例えばベンゾ

(9)

特開平8-208602

15

イル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどの炭素原子数11個以下のアロイル基などが挙げられる。

【0012】アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニルなどの直鎖または分枝した炭素原子数6個以下のアルコキシカルボニル基が挙げられる

【0013】芳香族基には置換基を有していてもよいアリール基および置換基を有していてもよいヘテロアリール基が含まれ、アリール基としては、例えばフェニル、ナフチルなどの炭素原子数10個以下のアリール基が、ヘテロアリール基としては、例えば2-、3-、4-ピリジル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、2-、3-フリル、2-、3-チエニル、1-、3-、4-オキサゾリル、3-、4-、5-イソオキサゾリルなどの窒素原子を1~4個含む5~6員ヘテロアリール基および窒素原子を1~2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個を含む5~6員ヘテロアリール基が挙げられる。置換アリール基および置換ヘテロアリール基における置換基にはアルキル基、置換アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基および式-OR₁、-NR₆R₇、-CONR₆R₇、-SO₂NR₆R₇、または-S(O)₂R₄₀で示される基が含まれる。

【0014】R₁が式-OR₃で示される基であり、ここでR₃が芳香族基である場合の代表的な-OR₃基の例は、フェノキシ基および置換フェノキシ基である。置換フェノキシ基の例としては、例えばニトロ基、-NR₆R₇基(R₆およびR₇としては、例えば水素原子、アルキル基など)、置換アルキル基(置換基としては、例えば水酸基、-NR₆R₇基など)などで置換したフェノキシ基が挙げられる。さらに具体的な置換フェノキシ基としては、例えばo-、m-またはp-ニトロフェノキシ、o-、m-またはp-アミノフェノキシ、o-、m-またはp-(ジメチルアミノ)フェノキシ、o-、m-またはp-(アミノメチル)フェノキシ、o-、m-またはp-(ジメチルアミノメチル)フェノキシなどが挙げられる。

【0015】アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシなどの直鎖または分枝した炭素原子数6個以下のアルコキシ基が挙げられる。

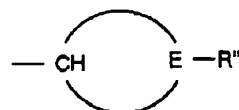
【0016】R₆およびR₇が互いに結合して形成する、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和5ないし7員環の環状アミノ基としては、例えば窒素原子を1~3個含む5~7員環基または窒素原子1個および酸素原子1個を含む5~7員環基が挙げられ、さらに具体的には1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、4-メチルピペラジニル等が挙げられる。

【0017】置換アルキル基における置換基にはハロゲ

16

ン原子、水酸基、アルコキシ基、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アシル基、芳香族基、および式-CONR₄R₅(R₄およびR₅は互いに独立して、水素原子またはアルキル基を表すか、あるいはR₄およびR₅が互いに結合して、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和5ないし7員環の環状アミノ基を表す)、-NR₆R₇もしくは

【化15】



(Eは窒素原子またはCH基を、R^{''}は水素原子、アルキル基または置換アルキル基を表し、環は3~8員の飽和脂肪族環または窒素原子一つを含有する飽和複素環であることを表す)で示される基が含まれる。特に、R₁、R₂、R₃が置換アルキル基である場合の置換基としては、シクロアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アシル基、芳香族基、および式-CONR₄R₅もしくは-NR₆R₇で示される基などが挙げられ、R₆、R₇が置換アルキル基である場合の置換基としては、シクロアルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アシル基、アリール基、および式-CONR₄R₅もしくは-NR₆R₇で示される基などが挙げられる。また、置換アルキル基のアルキル部分としては、前述したアルキル基と同様の例を挙げることができる。

【0018】そのような置換アルキル基としては、例えば炭素原子数3~6のシクロアルキルで置換された炭素原子数1~5のアルキル基、炭素原子数1~5のポリハロアルキル基、炭素原子数1~6のヒドロキシアルキル基、炭素原子数2~6のアルコキシアルキル基、炭素原子数2~6のシアノアルキル基、炭素原子数2~6のカルボキシアルキル基、炭素原子数3~8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素原子数3~8のアルカノイルアルキル基、炭素原子数16以下のアロイルアルキル基、置換基を有していてもよいフェニルもしくはナフチル-C₁~C₅アルキル基、窒素原子が一つまたは二つのC₁~C₅アルキルで置換されていてもよいカルバモイル-C₁~C₅アルキル基、窒素原子が一つもしくは二つのC₁~C₅アルキルまたはC₇~C₁₁アラルキルで置換されていてもよいアミノ-C₁~C₅アルキル基、飽和5ないし7員環状アミノ-C₁~C₅アルキル基等が挙げられる。

【0019】代表的な置換アルキル基を挙げれば、R₁においてはトリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリクロロメチルなどの炭素原子数1~3のポリハロアルキル基、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチルなどの炭素原子数1~6のヒドロキシ

(10)

特開平8-208602

17

アルキル基、アミノメチル、アミノエチル、1-アミノエチルなどの炭素原子数1~5のアミノアルキル基などが挙げられ、R₂においてはヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシプロピル、3, 4-ジヒドロキシブチルなどの炭素原子数1~6のヒドロキシアルキル基、メトキシエチル、エトキシエチル、メトキシプロピルなどの炭素原子数1~6のアルコキシアルキル基、カルボキシエチル、カルボキシプロピルなどの炭素原子数2~6のカルボキシアルキル基、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチルなどの炭素原子数3~7のアルコキシカルボニルアルキル基、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、1-もしくは2-ナフチルメチルなどの、フェニルまたはナフチル-C₁~C₃アルキル基（フェニルまたはナフチル部分にC₁~C₃アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、水酸基、C₁~C₃アルコキシ基などの置換基を有していてもよい）、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、ジメチルカルバモイルメチルなどの、窒素原子が一つもしくは二つのC₁~C₃アルキルで置換されていてもよいカルバモイル-C₁~C₃アルキル基、アミノエチル、アミノプロピル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、ジエチルアミノエチルなどの、窒素原子が一つもしくは二つのC₁~C₃アルキルで置換されていてもよいアミノ-C₁~C₃アルキル基などが挙げられ、R₃およびR₄においてはヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、2, 3-ジヒドロキシプロピルなどの炭素原子数1~6のヒドロキシアルキル基、カルボキシメチル、カルボキシエチルなどの炭素原子数2~6のカルボキシアルキル基、ベンジル、フェニル*

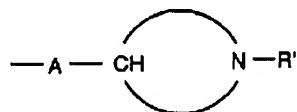
18

*ルエチル、フェニルプロピルなどのフェニル-C₁~C₃アルキル基、カルバモイルメチル、カルバモイルエチルなどのカルバモイル-C₁~C₃アルキル基、アミノエチル、アミノプロピル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、ベンジルメチルアミノエチルなどの、窒素原子が一つもしくは二つのC₁~C₃アルキルまたはC₇~C₁₁アルキルで置換されていてもよいアミノ-C₁~C₃アルキル基、1-ピロリジニルエチル、ピペリジノエチルなどの飽和5ないし7員環状アミノ-C₁~C₃アルキル基等が挙げられ、R₆およびR₇においてはフェニルエチルなどのフェニル-C₁~C₃アルキル基が挙げられる。

【0020】R₄およびR₅が互いに結合して形成する、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和5ないし7員環の環状アミノ基としては、前記のR₆およびR₇が形成する環状アミノ基の場合と同様の例を挙げることができる。

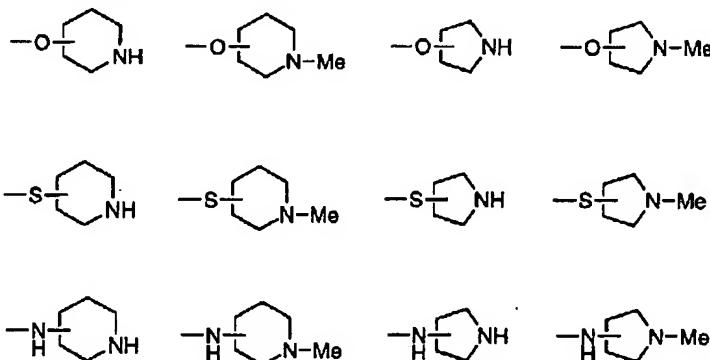
【0021】式-S(0)。R₄で表される基としては、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基などの炭素原子数8以下のアルキルスルホニル基および対応するアルキルスルフィニル基、アルキルチオ基を挙げることができる。式

【化16】



で表される基としては例えば

【化17】



で表される基が挙げられ、好ましくは、(ピペリジン-3-イル)オキシ、(ピペリジン-4-イル)オキシ、(1-メチルピペリジン-3-イル)オキシ、(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ、(ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ、(ピペリジン-3-イル)チオ、(ピペリジン-4-イル)チオ、(1-メチルピペリジン-3-イル)チオ、(1-メチルピペリジン-4-イル)チオ、

(ピロリジン-3-イル)チオ、(1-メチルピロリジン-2-イル)チオ、(ピペリジン-3-イル)アミノ、(ピペリジン-4-イル)アミノ、(1-メチルピペリジン-3-イル)アミノ、(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ、(ピロリジン-3-イル)アミノ、(1-メチルピロリジン-3-イル)アミノが挙げられる。

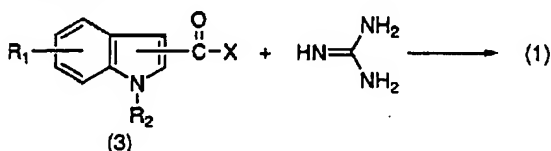
【0022】前記一般式(1)で表される本発明化合物

19

は、たとえば以下に示す方法によって製造することができる。

(a) 本発明化合物(1)は、一般式(3)で表されるインドールカルボン酸の反応性誘導体とグアニジンとを不活性溶媒中で反応させることによって得ることができる。

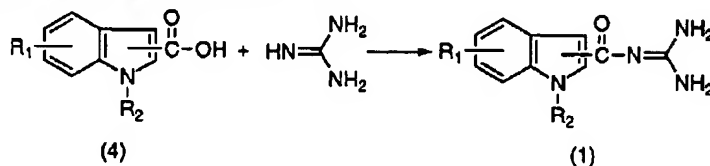
【化18】



(式中、Xは容易に求核試薬によって置換しうる脱離基を表し、R₁ およびR₂は前記と同じ意味を有する。)

【0023】本反応においては、インドールカルボン酸誘導体(3)が水酸基やアミノ基のような、反応に活性な基を有する場合には、これらの基を予め保護基で保護しておき、本反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とするインドロイルグアニジン誘導体(1)を製造することができる。

【0024】カルボン酸の反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物(混合酸無水物を含む)あるいはエステル誘導体が挙げられ、具体的には、酸ハロゲン化物としては酸クロリドまたは酸ブロミド、混合酸無水物としてはエチルオキシカルボニルクロリド、イソブチルオキシカルボニルクロリドなどのアルキルオキシクロリド型、および塩化ジエチルアセチル、塩化トリメチルアセチルなどのα-ポリアルキル置換カルボン酸塩化物型化合物との混合酸無水物、エステル誘導体としてはp-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、ペンタフルオロフェニルエステルなどの活性エステルおよびメチルエステル、エチルエステルなどの一般のエステルが挙げられる。このようなカルボン酸の反応性誘導体は、通常行われる一般的方法に従って、*



(式中、R₁ およびR₂は前記と同じ意味を有する。)

本反応においては、インドールカルボン酸(4)がカルボキシル基や水酸基、アミノ基のような、反応に活性な基を有する場合には、これらの基を予め保護基で保護しておき、本反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とするインドロイルグアニジン誘導体(1)を製造することができる。

【0028】反応は、たとえば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ

(11)

特開平8-208602

20

*対応するカルボン酸から容易に得ることができる。

【0025】酸ハロゲン化物または酸無水物(混合酸無水物を含む)と反応させる場合には、塩基または過剰のグアニジンの存在下、溶媒中で冷却下ないし室温で実施することができる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基、およびトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が、溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒が挙げられる。

【0026】エステル誘導体と反応させる場合には、等モルないし過剰のグアニジンの存在下、溶媒中で冷却ないし加熱しながら行われる。活性エステルの場合は、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合溶媒中で、他のエステルの場合には、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合溶媒中で反応させることが好ましい。場合によっては溶媒留去後、130℃付近にて短時間加熱することも可能である。

【0027】(b) 本発明化合物(1)は、一般式(4)で表されるインドールカルボン酸とグアニジンとを好ましくは縮合剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下反応させることによって得ることができる。

【化19】

プロピル)-カルボジイミド(WSC)、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化合物塩(BOP)、ジフェニルホスホニルアジド(DPPA)、N,N-カルボニルジイミダゾール(Angew.Chem.Int.Ed.Engl., Vol. 1, 351(1962))などの縮合剤の存在下、場合によっては、たとえば、N-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)などの添加剤を加

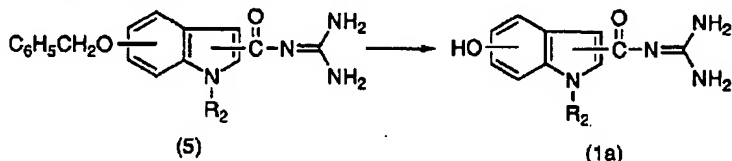
(12)

特開平 8-208602

21

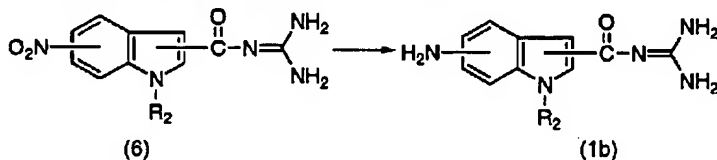
22

えて、たとえば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒中で行なうことが好まし *



(式中、R₂ は前記と同じ意味を有する。)

脱ベンジル化反応は、パラジウム／炭素触媒を用いた接触還元反応(J. Chem. Soc., 1953, 4058)、または塩酸／酢酸(J. Amer. Chem. Soc., Vol. 73, 5765(1951))などの酸性条件による分解反応など文献記載の方法に準※



(式中、R₂ は前記と同じ意味を有する。)

還元条件としては、亜鉛、鉄、スズまたは塩化スズ(I I)などを用いた酸性条件下での還元(Ann., 641, 81(1961), J. Amer. Chem. Soc., Vol. 66, 1781(1944)など)、亜二チオン酸ナトリウム(Na₂S₂O₄)(J. Amer. Chem. Soc., Vol. 72, 1361(1950)など)などの硫化物を用いた還元、パラジウム／炭素(Synth. Commun., 1, 47(1971))、ラネーニッケル(Org. Synth., IV, 226(1963))などの触媒を用いた接触還元反応などが適用できる。

【0031】前記製法(a)または(b)の反応に活性な水酸基、アミノ基、カルボキシル基などを保護する保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, JOHN WILEY & SONS, 1991年)。例えば、水酸基の保護基としては、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられ、アミノ基の保護基としては tert-ブチルオキシカルボニル基などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、例えば、塩酸、硫酸、酢酸などの酸の存在下、含水メタノール、含水エタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより除去することができ、アミノ基の保護基は、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下、含水テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、含水メタノールなどの溶媒

* い。

【0029】(c)本発明化合物(1a)は、一般式(5)で表されるベンジルオキシインドロイルグアニジン誘導体を脱ベンジル化することによって得ることができる。

【化20】

※じて行うことができる。

【0030】(d)本発明化合物(1b)は、一般式(6)で表されるニトロインドロイルグアニジン誘導体を還元することによって得ることができる。

【化21】

中で反応させることにより除去することができる。

【0032】カルボキシル基を保護する場合の保護の形態としては、例えば tert-ブチルエステル、オルトエステル、酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去は、tert-ブチルエステルの場合は、例えば、塩酸の存在下、含水溶媒中で反応させることにより行われ、オルトエステルの場合は、例えば、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン、含水1, 2-ジメトキシエタンなどの溶媒中で酸で処理し、引き続いて水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、酸アミドの場合は、例えば、塩酸、硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

【0033】前記の製法(a)および(b)の原料化合物となるインドールカルボン酸類は、例えばインドール-5-カルボン酸、5-クロロ-2-インドールカルボン酸、インドール-3-カルボン酸、インドール-2-カルボン酸、インドール-4-カルボン酸、5-メトキシ-2-インドールカルボン酸等の市販されているものを入手するか、または公知の方法で合成することができる。

【0034】たとえば、ライセルトの方法(Reissertのインドール合成法)に従えば、4-クロロ-2-インドールカルボン酸(J. Chem. Soc., 1955, 3490)、6-n-アミル-2-インドールカルボン酸(J. Amer. Chem. Soc., Vol. 75, 4921(1953))、7-インドールカルボ

23

ン酸 (J. Amer. Chem. Soc., Vol. 77, 5700(1955))、5-シアノ-2-インドールカルボン酸 (J. Org. Chem., Vol. 18, 354(1953))、6-シアノ-2-インドールカルボン酸 (J. Chem. Soc., 1924, 2285)、6-ベンジルオキシ-2-インドールカルボン酸 (J. Chem. Soc., 1937, 1726) などが合成できる。

【0035】フィッシャーの方法 (Fischer のインドール合成法) に従えば、ニトロ-2-インドールカルボン酸 (J. Amer. Chem. Soc., Vol. 80, 4621(1958))、7-クロロ-2-インドールカルボン酸 (J. Chem. Soc., 1955, 3499)、4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボン酸 (J. Amer. Chem. Soc., Vol. 79, 1745(1957)) などが合成できる。また、2-インドールカルボン酸類は、ベンズアルデヒド誘導体を原料とする既知の方法 (例えば Tetrahedron, Vol. 42, 3259(1986); Monats h. Chem., 101, 161(1970) など) に基づいて合成することもできる。

【0036】さらに、4-インドールカルボン酸類、5-インドールカルボン酸類および6-インドールカルボン酸類については、文献 (J. Chem. Tech. Biotechnol., Vol. 36, 562(1986); Tetrahedron Letters, Vol. 27, 1653(1986) など) 記載の方法に基づいて合成できる。1-ヒドロキシインドールカルボン酸類は、文献 (Chem. Ber., Vol. 56, 1024(1923)) 記載の方法に基づいて合成できる。アリールオキシインドールカルボン酸類は、ヒドロキシインドールカルボン酸類のアルカリ金属塩 (例えばナトリウム塩、カリウム塩など) とハロゲン化アリールを、不活性溶媒 (例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなど) 中で触媒 (例えば銅、ヨウ化銅など) の存在化もしくは無触媒にて反応させることにより合成することができる。なお、このときに用いるハロゲン化アリールが、カルボキシル基や水酸基、アミノ基のような反応に活性な基を有する場合には、これらの基をあらかじめ適当な保護基で保護しておき、カップリング反応を実施し、つづいてグアニジンとの反応を行った後に保護基を除去することにより、目的とするインドロイルグアニジン誘導体 (1) を製造することができる。その他のインドールカルボン酸類も、市販されているものを入手するか、あるいは以下に示す総説 (a) ~ (c) に記された合成方法を参考にして製造することができる。

(a) W. A. Remers, R. K. Brown, "Indoles" (ed. by W. J. Hollman), Part I, Part II and Part III, Wiley-Interscience, New York, 1972.

(b) R. J. Sundberg, "The Chemistry of Indoles", Academic Press, New York, 1970.

(c) A. R. Katritzky, C. W. Rees, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (ed. by C. W. Bird, G. W. H. Cheeseman), Volume 4, Pergamon Press, Oxford, 1984.

【0037】上記のようにして製造される一般式 (1)

(13)

特開平8-208602

24

で表される化合物として、例えば下記の化合物が挙げられる。

1-メチル-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-3-インドロイルグアニジン

1-メチル-4-インドロイルグアニジン

1-メチル-5-インドロイルグアニジン

1-メチル-6-インドロイルグアニジン

4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

5-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

5-クロロ-2-インドロイルグアニジン

【0038】1, 4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン

1, 5-ジメチル-2-インドロイルグアニジン

1, 6-ジメチル-2-インドロイルグアニジン

1, 7-ジメチル-2-インドロイルグアニジン

4-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

5-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-4-ニトロ-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-5-ニトロ-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-6-ニトロ-2-インドロイルグアニジン

【0039】1-メチル-7-ニトロ-2-インドロイルグアニジン

4-アミノ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

5-アミノ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-アミノ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-アミノ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

1-ベンジル-2-インドロイルグアニジン

1-ベンジル-3-インドロイルグアニジン

1-ベンジル-5-インドロイルグアニジン

1-イソプロピル-2-インドロイルグアニジン

1-イソプロピル-3-インドロイルグアニジン

【0040】1-イソプロピル-5-インドロイルグアニジン

2-インドロイルグアニジン

3-インドロイルグアニジン

5-インドロイルグアニジン

4-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

5-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

(14)

特開平8-208602

25

26

7-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

【0041】1-(3-(N-ピロリジニル)プロピル)-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

6-(3-アミノプロボキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン 10

6-(3-ジメチルアミノプロボキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

6-(3-ジエチルアミノプロボキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

6-(2-アミノエトキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

6-(2-ジエチルアミノエトキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン 20

1-メチル-6-(3-(N-ピロリジニル)プロボキシ)-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-6-(2-(N-ピロリジニル)エトキシ)-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-4-メトキシ-2-インドロイルグアニジン

【0042】1-(3-ジエチルアミノプロピル)-4-メトキシ-2-インドロイルグアニジン 30

1-(3-アミノプロピル)-4-メトキシ-2-インドロイルグアニジン

4-メトキシ-1-(3-(N-ピロリジニル)プロピル)-2-インドロイルグアニジン

6-(3-アミノプロボキシ)-4-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-(3-ジメチルアミノプロボキシ)-4-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-(3-ジエチルアミノプロボキシ)-4-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン 40

6-(2-アミノエトキシ)-4-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-(2-ジエチルアミノエトキシ)-4-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

4-メトキシ-1-メチル-6-(3-(N-ピロリジニル)プロボキシ)-2-インドロイルグアニジン

【0043】4-メトキシ-1-メチル-6-(2- 50

(N-ピロリジニル)エトキシ]-2-インドロイルグアニジン

7-(3-アミノプロボキシ)-4-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-(3-ジメチルアミノプロボキシ)-4-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-(3-ジエチルアミノプロボキシ)-4-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

4-メトキシ-1-メチル-7-(3-(N-ピロリジニル)プロボキシ)-2-インドロイルグアニジン

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-4-イソプロボキシ-2-インドロイルグアニジン

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-4-イソプロボキシ-2-インドロイルグアニジン

1-(3-アミノプロピル)-4-イソプロボキシ-2-インドロイルグアニジン

4-イソプロボキシ-1-(3-(N-ピロリジニル)プロピル)-2-インドロイルグアニジン

6-(3-アミノプロボキシ)-4-イソプロボキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

【0044】6-(3-ジメチルアミノプロボキシ)-4-イソプロボキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-(3-ジエチルアミノプロボキシ)-4-イソプロボキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-(2-アミノエトキシ)-4-イソプロボキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-イソプロボキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-(2-ジエチルアミノエトキシ)-4-イソプロボキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

4-イソプロボキシ-1-メチル-6-(3-(N-ピロリジニル)プロボキシ)-2-インドロイルグアニジン

4-イソプロボキシ-1-メチル-6-(2-(N-ピロリジニル)エトキシ)-2-インドロイルグアニジン

7-(3-アミノプロボキシ)-4-イソプロボキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-(3-ジメチルアミノプロボキシ)-4-イソプロボキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-(3-ジエチルアミノプロボキシ)-4-イソプロボキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

【0045】4-イソプロボキシ-1-メチル-7-(3-(N-ピロリジニル)プロボキシ)-2-インドロイルグアニジン

1-(3-アミノプロピル)-4-メチル-2-インドロイルグアニジン

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-4-メチル-2-インドロイルグアニジン

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-4-メチル-2

(15)

特開平8-208602

27

28

-インドロイルグアニジン
 4-メチル-1-〔3-(N-ピロリジニル)プロピル〕-2-インドロイルグアニジン
 6-(3-アミノプロポキシ)-1, 4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン
 1, 4-ジメチル-6-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-2-インドロイルグアニジン
 6-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-1, 4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン
 1, 4-ジメチル-6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-インドロイルグアニジン
 6-(2-ジエチルアミノエトキシ)-1, 4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン
 【0046】6-(2-アミノエトキシ)-1, 4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン
 1, 4-ジメチル-6-〔3-(N-ピロリジニル)プロポキシ〕-2-インドロイルグアニジン
 1, 4-ジメチル-6-〔2-(N-ピロリジニル)エトキシ〕-2-インドロイルグアニジン
 7-(3-アミノプロポキシ)-1, 4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン
 1, 4-ジメチル-7-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-2-インドロイルグアニジン
 7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-1, 4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン
 1, 4-ジメチル-7-〔3-(N-ピロリジニル)プロポキシ〕-2-インドロイルグアニジン
 4-tert-ブチル-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 1-(3-アミノプロピル)-4-tert-ブチル-2-インドロイルグアニジン
 4-tert-ブチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-インドロイルグアニジン
 【0047】4-tert-ブチル-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-2-インドロイルグアニジン
 4-tert-ブチル-1-〔3-(N-ピロリジニル)プロピル〕-2-インドロイルグアニジン
 6-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 6-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 6-(2-アミノエトキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 6-(2-ジエチルアミノエトキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-6-〔3-(N-ピロリジニル)プロポキシ〕-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-6-〔2-(N-ピロリジニル)エトキシ〕-2-インドロイルグアニジン

シ)-2-インドロイルグアニジン
 7-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 【0048】7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-7-〔3-(N-ピロリジニル)プロポキシ〕-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-6-フェノキシ-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-7-フェノキシ-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-6-(2-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-7-(2-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-6-(3-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-7-(3-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-6-(4-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-7-(4-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジン
 【0049】6-(2-アミノフェノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 7-(2-アミノフェノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 6-(3-アミノフェノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 7-(3-アミノフェノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 6-(4-アミノフェノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 7-(4-アミノフェノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 6-〔2-(アミノメチル)フェノキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 7-〔2-(アミノメチル)フェノキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 6-〔3-(アミノメチル)フェノキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 7-〔3-(アミノメチル)フェノキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 【0050】6-(4-(アミノメチル)フェノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 7-(4-(アミノメチル)フェノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 6-〔2-(ジメチルアミノメチル)フェノキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 7-〔2-(ジメチルアミノメチル)フェノキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

(16)

特開平 8-208602

29

30

-メチル-2-インドロイルグアニジン
 6-〔3-(ジメチルアミノメチル) フェノキシ〕-1
 -メチル-2-インドロイルグアニジン
 7-〔3-(ジメチルアミノメチル) フェノキシ〕-1
 -メチル-2-インドロイルグアニジン
 6-〔4-(ジメチルアミノメチル) フェノキシ〕-1
 -メチル-2-インドロイルグアニジン
 7-〔4-(ジメチルアミノメチル) フェノキシ〕-1
 -メチル-2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-1-メチル-6-フェノキシ-2-インド
 ロイルグアニジン 10
 4-クロロ-1-メチル-7-フェノキシ-2-インド
 ロイルグアニジン
 4-クロロ-1-メチル-6-(2-ニトロフェノキ
 シ)-2-インドロイルグアニジン
 【0051】4-クロロ-1-メチル-7-(2-ニト
 ロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-1-メチル-6-(3-ニトロフェノキ
 シ)-2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-1-メチル-7-(3-ニトロフェノキ 20
 シ)-2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-1-メチル-6-(4-ニトロフェノキ
 シ)-2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-1-メチル-7-(4-ニトロフェノキ
 シ)-2-インドロイルグアニジン
 6-(2-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチ
 ル-2-インドロイルグアニジン
 7-(2-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチ
 ル-2-インドロイルグアニジン
 6-(3-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチ 30
 ル-2-インドロイルグアニジン
 7-(3-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチ
 ル-2-インドロイルグアニジン
 6-(4-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチ
 ル-2-インドロイルグアニジン
 【0052】7-(4-アミノフェノキシ)-4-クロ
 ロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 6-〔2-(アミノメチル) フェノキシ〕-4-クロロ
 -1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 7-〔2-(アミノメチル) フェノキシ〕-4-クロロ 40
 -1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 6-〔3-(アミノメチル) フェノキシ〕-4-クロロ
 -1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 7-〔3-(アミノメチル) フェノキシ〕-4-クロロ
 -1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 6-〔4-(アミノメチル) フェノキシ〕-4-クロロ
 -1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 7-〔4-(アミノメチル) フェノキシ〕-4-クロロ
 -1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-6-(2-(ジメチルアミノメチル) フェ 50
 ノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

ノキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-7-(2-(ジメチルアミノメチル) フェ
 ノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-6-(3-(ジメチルアミノメチル) フェ
 ノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 【0053】4-クロロ-7-(3-(ジメチルアミノ
 メチル) フェノキシ)-1-メチル-2-インドロイル
 グアニジン
 4-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノメチル) フェ
 ノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-7-(4-(ジメチルアミノメチル) フェ
 ノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-6-フェノキシ-4-トリフルオロメチル
 -2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-7-フェノキシ-4-トリフルオロメチル
 -2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-6-(2-ニトロフェノキシ)-4-トリ
 フルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-7-(2-ニトロフェノキシ)-4-トリ
 フルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-6-(3-ニトロフェノキシ)-4-トリ
 フルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-7-(3-ニトロフェノキシ)-4-トリ
 フルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-6-(4-ニトロフェノキシ)-4-トリ
 フルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
 【0054】1-メチル-7-(4-ニトロフェノキ
 シ)-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグア
 ニジン
 6-(2-アミノフェノキシ)-1-メチル-4-トリ
 フルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
 7-(2-アミノフェノキシ)-1-メチル-4-トリ
 フルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
 6-(3-アミノフェノキシ)-1-メチル-4-トリ
 フルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
 7-(3-アミノフェノキシ)-1-メチル-4-トリ
 フルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
 6-(4-アミノフェノキシ)-1-メチル-4-トリ
 フルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
 7-(4-アミノフェノキシ)-1-メチル-4-トリ
 フルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
 6-〔2-(アミノメチル) フェノキシ〕-1-メチル
 -4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジ
 ン
 7-〔2-(アミノメチル) フェノキシ〕-1-メチル
 -4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジ
 ン
 6-〔3-(アミノメチル) フェノキシ〕-1-メチル
 -4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジ
 ン

(17)

特開平8-208602

31

32

【0055】7-〔3-（アミノメチル）フェノキシ〕
-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロ
イルグアニジン

6-〔4-（アミノメチル）フェノキシ〕-1-メチル
-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジ
ン

7-〔4-（アミノメチル）フェノキシ〕-1-メチル
-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジ
ン

6-〔2-（ジメチルアミノメチル）フェノキシ〕-1 10
-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

7-〔2-（ジメチルアミノメチル）フェノキシ〕-1
-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

6-〔3-（ジメチルアミノメチル）フェノキシ〕-1
-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

7-〔3-（ジメチルアミノメチル）フェノキシ〕-1 20
-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

6-〔4-（ジメチルアミノメチル）フェノキシ〕-1
-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

7-〔4-（ジメチルアミノメチル）フェノキシ〕-1
-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

6-〔2-（ジエチルアミノメチル）フェノキシ〕-1
-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

【0056】7-〔2-（ジエチルアミノメチル）フェ
ノキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-
インドロイルグアニジン

6-〔3-（ジエチルアミノメチル）フェノキシ〕-1
-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

7-〔3-（ジエチルアミノメチル）フェノキシ〕-1
-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

6-〔4-（ジエチルアミノメチル）フェノキシ〕-1 40
-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

7-〔4-（ジエチルアミノメチル）フェノキシ〕-1
-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

1-メチル-6-〔2-（N-ピロリジニルメチル）フ
ェノキシ〕-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-7-〔2-（N-ピロリジニルメチル）フ
ェノキシ〕-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-6-〔3-（N-ピロリジニルメチル）フ 50

ェノキシ〕-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-7-〔3-（N-ピロリジニルメチル）フ
ェノキシ〕-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-6-〔4-（N-ピロリジニルメチル）フ
ェノキシ〕-2-インドロイルグアニジン

【0057】1-メチル-7-〔4-（N-ピロリジニ
ルメチル）フェノキシ〕-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-6-〔2-（N-ピロリジニルメチル）フ
ェノキシ〕-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-7-〔2-（N-ピロリジニルメチル）フ
ェノキシ〕-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-6-〔3-（N-ピロリジニルメチル）フ
ェノキシ〕-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-7-〔3-（N-ピロリジニルメチル）フ
ェノキシ〕-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-6-〔4-（N-ピロリジニルメチル）フ
ェノキシ〕-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-7-〔4-（N-ピロリジニルメチル）フ
ェノキシ〕-2-インドロイルグアニジン

6-〔2-（アミノメチル）ベンジルオキシ〕-1-メ
チル-2-インドロイルグアニジン

7-〔2-（アミノメチル）ベンジルオキシ〕-1-メ
チル-2-インドロイルグアニジン

6-〔3-（アミノメチル）ベンジルオキシ〕-1-メ
チル-2-インドロイルグアニジン

【0058】7-〔3-（アミノメチル）ベンジルオキ
シ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔4-（アミノメチル）ベンジルオキシ〕-1-メ
チル-2-インドロイルグアニジン

7-〔4-（アミノメチル）ベンジルオキシ〕-1-メ
チル-2-インドロイルグアニジン

6-〔2-（ジメチルアミノメチル）ベンジルオキシ〕
-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔2-（ジメチルアミノメチル）ベンジルオキシ〕
-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔3-（ジメチルアミノメチル）ベンジルオキシ〕
-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔3-（ジメチルアミノメチル）ベンジルオキシ〕
-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔4-（ジメチルアミノメチル）ベンジルオキシ〕
-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔4-（ジメチルアミノメチル）ベンジルオキシ〕
-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-6-〔2-（ジエチルアミノメチル）フェ
ノキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

【0059】4-クロロ-7-〔2-（ジエチルアミノ
メチル）フェノキシ〕-1-メチル-2-インドロイル
グアニジン

4-クロロ-6-〔3-（ジエチルアミノメチル）フェ
ノキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

特開平8-208602

34

50

50

35	(19)	特開平8-208602	36
ルグアニジン			—1—メチル—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン
1—メチル—7—〔2—(N—ピペリジニルメチル) フェノキシ〕—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン			6—〔2—(ジエチルアミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—2—インドロイルグアニジン
1—メチル—6—〔3—(N—ピペリジニルメチル) フェノキシ〕—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン			【0065】7—〔2—(ジエチルアミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—2—インドロイルグアニジン
1—メチル—7—〔3—(N—ピペリジニルメチル) フェノキシ〕—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン	10		6—〔3—(ジエチルアミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—2—インドロイルグアニジン
1—メチル—6—〔4—(N—ピペリジニルメチル) フェノキシ〕—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン			7—〔3—(ジエチルアミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—2—インドロイルグアニジン
1—メチル—7—〔4—(N—ピペリジニルメチル) フェノキシ〕—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン			6—〔4—(ジエチルアミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—2—インドロイルグアニジン
6—〔2—(アミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン			7—〔4—(ジエチルアミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—2—インドロイルグアニジン
7—〔2—(アミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン	20		1—メチル—6—〔(ピリジン—2—イル) オキシ〕—2—インドロイルグアニジン
6—〔3—(アミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン			1—メチル—7—〔(ピリジン—2—イル) オキシ〕—2—インドロイルグアニジン
【0064】7—〔3—(アミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン			1—メチル—6—〔(4—ニトロピリジン—2—イル) オキシ〕—2—インドロイルグアニジン
6—〔4—(アミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン	30		1—メチル—7—〔(4—ニトロピリジン—2—イル) オキシ〕—2—インドロイルグアニジン
7—〔4—(アミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン			6—〔(4—アミノピリジン—2—イル) オキシ〕—1—メチル—2—インドロイルグアニジン
6—〔2—(ジメチルアミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン			【0066】7—〔(4—アミノピリジン—2—イル) オキシ〕—1—メチル—2—インドロイルグアニジン
7—〔2—(ジメチルアミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン	40		6—〔〔4—(アミノメチル) ピリジン—2—イル〕 オキシ〕—1—メチル—2—インドロイルグアニジン
6—〔3—(ジメチルアミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン			7—〔〔4—(アミノメチル) ピリジン—2—イル〕 オキシ〕—1—メチル—2—インドロイルグアニジン
7—〔3—(ジメチルアミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン			6—〔〔4—(ジメチルアミノメチル) ピリジン—2—イル〕 オキシ〕—1—メチル—2—インドロイルグアニジン
6—〔4—(ジメチルアミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン	50		7—〔〔4—(ジメチルアミノメチル) ピリジン—2—イル〕 オキシ〕—1—メチル—2—インドロイルグアニジン
7—〔4—(ジメチルアミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン			6—〔〔4—(ジエチルアミノメチル) ピリジン—2—イル〕 オキシ〕—1—メチル—2—インドロイルグアニジン
6—〔3—(ジメチルアミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン			7—〔〔4—(ジエチルアミノメチル) ピリジン—2—イル〕 オキシ〕—1—メチル—2—インドロイルグアニジン
7—〔3—(ジメチルアミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン			1—メチル—6—〔〔4—(N—ピロリジニルメチル) ピリジン—2—イル〕 オキシ〕—2—インドロイルグアニジン
6—〔4—(ジメチルアミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン			1—メチル—7—〔〔4—(N—ピロリジニルメチル) ピリジン—2—イル〕 オキシ〕—2—インドロイルグアニジン
7—〔4—(ジメチルアミノメチル) ベンジルオキシ〕—1—メチル—4—トリフルオロメチル—2—インドロイルグアニジン			1—メチル—6—〔(ピリジン—3—イル) オキシ〕—

(20)

特開平8-208602

37

38

2-インドロイルグアニジン

【0067】1-メチル-7-〔(ピリジン-3-イル) オキシ〕-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-6-〔(5-ニトロピリジン-3-イル) オキシ〕-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-7-〔(5-ニトロピリジン-3-イル) オキシ〕-2-インドロイルグアニジン

6-〔(5-アミノピリジン-3-イル) オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔(5-アミノピリジン-3-イル) オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン 10

6-〔(5-(アミノメチル)ピリジン-3-イル) オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔(5-(アミノメチル)ピリジン-3-イル) オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔(5-(ジメチルアミノメチル)ピリジン-3-イル) オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔(5-(ジメチルアミノメチル)ピリジン-3-イル) オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン 20

4-クロロ-6-〔2-(ジエチルアミノメチル)ベンジルオキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

【0068】4-クロロ-7-〔2-(ジエチルアミノメチル)ベンジルオキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-6-〔3-(ジエチルアミノメチル)ベンジルオキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン 30

4-クロロ-7-〔3-(ジエチルアミノメチル)ベンジルオキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-6-〔4-(ジエチルアミノメチル)ベンジルオキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-7-〔4-(ジエチルアミノメチル)ベンジルオキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-1-メチル-6-〔(ピリジン-2-イル) オキシ〕-2-インドロイルグアニジン 40

4-クロロ-1-メチル-7-〔(ピリジン-2-イル) オキシ〕-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-1-メチル-6-〔(4-ニトロピリジン-2-イル) オキシ〕-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-1-メチル-7-〔(4-ニトロピリジン-2-イル) オキシ〕-2-インドロイルグアニジン

6-〔(4-アミノピリジン-2-イル) オキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

【0069】7-〔(4-アミノピリジン-2-イル) オキシ〕-50

オキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔〔4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル〕オキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔〔4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル〕オキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-6-〔〔4-(ジメチルアミノメチル)ピリジン-2-イル〕オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-7-〔〔4-(ジメチルアミノメチル)ピリジン-2-イル〕オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-6-〔〔4-(ジエチルアミノメチル)ピリジン-2-イル〕オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-7-〔〔4-(ジエチルアミノメチル)ピリジン-2-イル〕オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-1-メチル-6-〔〔4-(N-ピロリジニルメチル)ピリジン-2-イル〕オキシ〕-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-1-メチル-7-〔〔4-(N-ピロリジニルメチル)ピリジン-2-イル〕オキシ〕-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-1-メチル-6-〔(ピリジン-3-イル) オキシ〕-2-インドロイルグアニジン

【0070】4-クロロ-1-メチル-7-〔(ピリジン-3-イル) オキシ〕-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-1-メチル-6-〔(5-ニトロピリジン-3-イル) オキシ〕-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-1-メチル-7-〔(5-ニトロピリジン-3-イル) オキシ〕-2-インドロイルグアニジン

6-〔(5-アミノピリジン-3-イル) オキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔(5-アミノピリジン-3-イル) オキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔〔5-(アミノメチル)ピリジン-3-イル〕オキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔〔5-(アミノメチル)ピリジン-3-イル〕オキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-6-〔〔5-(ジメチルアミノメチル)ピリジン-3-イル〕オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-7-〔〔5-(ジメチルアミノメチル)ピリジン-3-イル〕オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

(21)

特開平8-208602

39

40

6-〔2-(ジエチルアミノメチル)ベンジルオキシ〕
-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロ
イルグアニジン

【0071】7-〔2-(ジエチルアミノメチル)ベン
ジルオキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-
2-インドロイルグアニジン

6-〔3-(ジエチルアミノメチル)ベンジルオキシ〕
-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロ
イルグアニジン

7-〔3-(ジエチルアミノメチル)ベンジルオキシ〕
-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロ
イルグアニジン

6-〔4-(ジエチルアミノメチル)ベンジルオキシ〕
-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロ
イルグアニジン

7-〔4-(ジエチルアミノメチル)ベンジルオキシ〕
-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロ
イルグアニジン

1-メチル-6-〔(ピリジン-2-イル)オキシ〕-
4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-7-〔(ピリジン-2-イル)オキシ〕-
4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-6-〔(4-ニトロピリジン-2-イル)
オキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

1-メチル-7-〔(4-ニトロピリジン-2-イル)
オキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

6-〔(4-アミノピリジン-2-イル)オキシ〕-1-
メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

【0072】7-〔(4-アミノピリジン-2-イル)
オキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-
インドロイルグアニジン

6-〔(4-アミノメチル)ピリジン-2-イル〕オ
キシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-イ
ンドロイルグアニジン

7-〔(4-アミノメチル)ピリジン-2-イル〕オ
キシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-イ
ンドロイルグアニジン

6-〔(4-(ジメチルアミノメチル)ピリジン-2-
イル)オキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル
-2-インドロイルグアニジン

7-〔(4-(ジメチルアミノメチル)ピリジン-2-
イル)オキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル
-2-インドロイルグアニジン

6-〔(4-(ジエチルアミノメチル)ピリジン-2-
イル)オキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル
-2-インドロイルグアニジン

7-〔(4-(ジエチルアミノメチル)ピリジン-2-
イル)オキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル
-2-インドロイルグアニジン

イル)オキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル
-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-6-〔(4-(N-ピロリジニルメチル)
ピリジン-2-イル)オキシ〕-4-トリフルオロメチ
ル-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-7-〔(4-(N-ピロリジニルメチル)
ピリジン-2-イル)オキシ〕-4-トリフルオロメチ
ル-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-6-〔(ピリジン-3-イル)オキシ〕-
4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

【0073】1-メチル-7-〔(ピリジン-3-イ
ル)オキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドロ
イルグアニジン

1-メチル-6-〔(5-ニトロピリジン-3-イル)
オキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

1-メチル-7-〔(5-ニトロピリジン-3-イル)
オキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

6-〔(5-アミノピリジン-3-イル)オキシ〕-1-
メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

7-〔(5-アミノピリジン-3-イル)オキシ〕-1-
メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

6-〔(5-(アミノメチル)ピリジン-3-イル)オ
キシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-イ
ンドロイルグアニジン

7-〔(5-(アミノメチル)ピリジン-3-イル)オ
キシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-イ
ンドロイルグアニジン

6-〔(5-(ジメチルアミノメチル)ピリジン-3-
イル)オキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル
-2-インドロイルグアニジン

7-〔(5-(ジメチルアミノメチル)ピリジン-3-
イル)オキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル
-2-インドロイルグアニジン

6-〔(5-(ジエチルアミノメチル)ピリジン-3-
イル)オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニ
ジン

【0074】7-〔(5-(ジエチルアミノメチル)ピ
リジン-3-イル)オキシ〕-1-メチル-2-インド
ロイルグアニジン

1-メチル-6-〔(5-(N-ピロリジニルメチル)
ピリジン-3-イル)オキシ〕-2-インドロイルグア
ニジン

1-メチル-7-〔(5-(N-ピロリジニルメチル)
ピリジン-3-イル)オキシ〕-2-インドロイルグア
ニジン

1-メチル-6-〔(ピリジン-4-イル)オキシ〕-
2-インドロイルグアニジン

(22)

特開平8-208602

41

42

2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-7-〔(ピリジン-4-イル) オキシ〕-
 2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-6-〔(2-ニトロピリジン-4-イル)
 オキシ〕-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-7-〔(2-ニトロピリジン-4-イル)
 オキシ〕-2-インドロイルグアニジン
 6-〔(2-アミノピリジン-4-イル) オキシ〕-1
 -メチル-2-インドロイルグアニジン
 7-〔(2-アミノピリジン-4-イル) オキシ〕-1
 -メチル-2-インドロイルグアニジン
 6-〔(2-(ジメチルアミノメチル) ピリジン-4-
 イル) オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグア
 ニジン
 【0075】 7-〔(2-(ジメチルアミノメチル) ピ
 リジン-4-イル) オキシ〕-1-メチル-2-インド
 ロイルグアニジン
 6-〔(2-(ジエチルアミノメチル) ピリジン-4-
 イル) オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグア
 ニジン
 7-〔(2-(ジエチルアミノメチル) ピリジン-4-
 イル) オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグア
 ニジン
 1-メチル-6-〔(2-(N-ピロリジニルメチル)
 ピリジン-4-イル) オキシ〕-2-インドロイルグア
 ニジン
 1-メチル-7-〔(2-(N-ピロリジニルメチル)
 ピリジン-4-イル) オキシ〕-2-インドロイルグア
 ニジン
 1-メチル-6-〔(チオフェン-2-イル) オキシ〕
 -2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-7-〔(チオフェン-2-イル) オキシ〕
 -2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-6-〔(5-ニトロチオフェン-2-イ
 ル) オキシ〕-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-7-〔(5-ニトロチオフェン-2-イ
 ル) オキシ〕-2-インドロイルグアニジン
 6-〔(5-アミノチオフェン-2-イル) オキシ〕-
 1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 【0076】 7-〔(5-アミノチオフェン-2-イ
 ル) オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグア
 ニジン
 6-〔(5-(ジメチルアミノメチル) チオフェン-2
 -イル) オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグア
 ニジン
 7-〔(5-(ジメチルアミノメチル) チオフェン-2
 -イル) オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグア
 ニジン
 6-〔(5-(ジエチルアミノメチル) チオフェン-2
 -イル) オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグア

ニジン
 7-〔(5-(ジエチルアミノメチル) チオフェン-2
 -イル) オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグア
 ニジン
 6-〔(5-(アミノメチル) チオフェン-2-イル)
 オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 7-〔(5-(アミノメチル) チオフェン-2-イル)
 オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-6-〔(5-(N-ピロリジニルメチル)
 チオフェン-2-イル) オキシ〕-2-インドロイルグ
 アニジン
 1-メチル-7-〔(5-(N-ピロリジニルメチル)
 チオフェン-2-イル) オキシ〕-2-インドロイルグ
 アニジン
 4-クロロ-6-〔(5-(ジエチルアミノメチル) ピ
 リジン-3-イル) オキシ〕-1-メチル-2-インド
 ロイルグアニジン
 【0077】 4-クロロ-7-〔(5-(ジエチルアミ
 ノメチル) ピリジン-3-イル) オキシ〕-1-メチル
 -2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-1-メチル-6-〔(5-(N-ピロリジ
 ニルメチル) ピリジン-3-イル) オキシ〕-2-イン
 ドロイルグアニジン
 4-クロロ-1-メチル-7-〔(5-(N-ピロリジ
 ニルメチル) ピリジン-3-イル) オキシ〕-2-イン
 ドロイルグアニジン
 4-クロロ-1-メチル-6-〔(ピリジン-4-イ
 ル) オキシ〕-2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-1-メチル-7-〔(ピリジン-4-イ
 ル) オキシ〕-2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-1-メチル-6-〔(2-ニトロピリジン
 -4-イル) オキシ〕-2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-1-メチル-7-〔(2-ニトロピリジン
 -4-イル) オキシ〕-2-インドロイルグアニジン
 6-〔(2-アミノピリジン-4-イル) オキシ〕-4
 -クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 7-〔(2-アミノピリジン-4-イル) オキシ〕-4
 -クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-6-〔(2-(ジメチルアミノメチル) ピ
 リジン-4-イル) オキシ〕-1-メチル-2-インド
 ロイルグアニジン
 【0078】 4-クロロ-7-〔(2-(ジメチルアミ
 ノメチル) ピリジン-4-イル) オキシ〕-1-メチル
 -2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-6-〔(2-(ジエチルアミノメチル) ピ
 リジン-4-イル) オキシ〕-1-メチル-2-インド
 ロイルグアニジン
 4-クロロ-7-〔(2-(ジエチルアミノメチル) ピ
 リジン-4-イル) オキシ〕-1-メチル-2-インド
 ロイルグアニジン

(23)

特開平8-208602

43

44

4-クロロ-1-メチル-6-〔〔2-(N-ピロリジ
ニルメチル) ピリジン-4-イル〕 オキシ〕 -2-イン
ドロイルグアニジン

4-クロロ-1-メチル-7-〔〔2-(N-ピロリジ
ニルメチル) ピリジン-4-イル〕 オキシ〕 -2-イン
ドロイルグアニジン

4-クロロ-1-メチル-6-〔〔チオフエン-2-イ
ル〕 オキシ〕 -2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-1-メチル-7-〔〔チオフエン-2-イ
ル〕 オキシ〕 -2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-1-メチル-6-〔〔5-ニトロチオフ
エン-2-イル〕 オキシ〕 -2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-1-メチル-7-〔〔5-ニトロチオフ
エン-2-イル〕 オキシ〕 -2-インドロイルグアニジン

6-〔〔5-アミノチオフエン-2-イル〕 オキシ〕 -
4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

〔0079〕 7-〔〔5-アミノチオフエン-2-イ
ル〕 オキシ〕 -4-クロロ-1-メチル-2-イン
ドロイルグアニジン

6-〔〔5-(アミノメチル) チオフエン-2-イ
ル〕 オキシ〕 -4-クロロ-1-メチル-2-イン
ドロイルグアニジン

7-〔〔5-(アミノメチル) チオフエン-2-イ
ル〕 オキシ〕 -4-クロロ-1-メチル-2-イン
ドロイルグアニジン

4-クロロ-6-〔〔5-(ジメチルアミノメチル) チ
オフエン-2-イル〕 オキシ〕 -1-メチル-2-イン
ドロイルグアニジン

4-クロロ-7-〔〔5-(ジメチルアミノメチル) チ
オフエン-2-イル〕 オキシ〕 -1-メチル-2-イン
ドロイルグアニジン

4-クロロ-6-〔〔5-(ジエチルアミノメチル) チ
オフエン-2-イル〕 オキシ〕 -1-メチル-2-イン
ドロイルグアニジン

4-クロロ-7-〔〔5-(ジエチルアミノメチル) チ
オフエン-2-イル〕 オキシ〕 -1-メチル-2-イン
ドロイルグアニジン

4-クロロ-1-メチル-6-〔〔5-(N-ピロリジ
ニルメチル) チオフエン-2-イル〕 オキシ〕 -2-イ
ンドロイルグアニジン

4-クロロ-1-メチル-7-〔〔5-(N-ピロリジ
ニルメチル) チオフエン-2-イル〕 オキシ〕 -2-イ
ンドロイルグアニジン

6-〔〔5-(ジエチルアミノメチル) ピリジン-3-
イル〕 オキシ〕 -1-メチル-4-トリフルオロメチ
ル-2-インドロイルグアニジン

〔0080〕 7-〔〔5-(ジエチルアミノメチル) ピ
リジン-3-イル〕 オキシ〕 -1-メチル-4-トリフ
ルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-6-〔〔5-(N-ピロリジニルメチル)

ピリジン-3-イル〕 オキシ〕 -4-トリフルオロメチ
ル-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-7-〔〔5-(N-ピロリジニルメチル)
ピリジン-3-イル〕 オキシ〕 -4-トリフルオロメチ
ル-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-6-〔〔(ピリジン-4-イル) オキシ〕 -
4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-7-〔〔(ピリジン-4-イル) オキシ〕 -
4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-6-〔〔(2-ニトロピリジン-4-イル)
オキシ〕 -4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

1-メチル-7-〔〔(2-ニトロピリジン-4-イル)
オキシ〕 -4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

6-〔〔(2-アミノピリジン-4-イル) オキシ〕 -1-
メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

7-〔〔(2-アミノピリジン-4-イル) オキシ〕 -1-
メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイル
グアニジン

6-〔〔(2-(ジメチルアミノメチル) ピリジン-4-
イル) オキシ〕 -1-メチル-4-トリフルオロメチル
-2-インドロイルグアニジン

〔0081〕 7-〔〔(2-(ジメチルアミノメチル) ピ
リジン-4-イル) オキシ〕 -1-メチル-4-トリフ
ルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔〔(2-(ジメチルアミノメチル) ピリジン-4-
イル) オキシ〕 -1-メチル-4-トリフルオロメチル
-2-インドロイルグアニジン

7-〔〔(2-(ジメチルアミノメチル) ピリジン-4-
イル) オキシ〕 -1-メチル-4-トリフルオロメチル
-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-6-〔〔(2-(N-ピロリジニルメチル)
ピリジン-4-イル) オキシ〕 -4-トリフルオロメチ
ル-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-7-〔〔(2-(N-ピロリジニルメチル)
ピリジン-4-イル) オキシ〕 -4-トリフルオロメチ
ル-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-6-〔〔(チオフエン-2-イル) オキシ〕
-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジ
ン

1-メチル-7-〔〔(チオフエン-2-イル) オキシ〕
-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジ
ン

1-メチル-6-〔〔(5-ニトロチオフエン-2-イ
ル) オキシ〕 -4-トリフルオロメチル-2-イン
ドロイルグアニジン

1-メチル-7-〔〔(5-ニトロチオフエン-2-イ
ル) オキシ〕 -4-トリフルオロメチル-2-イン
ドロ

(24)

特開平8-208602

45

イルグアニジン

6-〔(5-アミノチオフエン-2-イル) オキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

【0082】7-〔(5-アミノチオフエン-2-イル) オキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔(5-(アミノメチル) チオフエン-2-イル) オキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔(5-(アミノメチル) チオフエン-2-イル) オキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔(5-(ジメチルアミノメチル) チオフエン-2-イル) オキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔(5-(ジメチルアミノメチル) チオフエン-2-イル) オキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔(5-(ジエチルアミノメチル) チオフエン-2-イル) オキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔(5-(ジエチルアミノメチル) チオフエン-2-イル) オキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-6-〔(5-(N-ピロリジニルメチル) チオフエン-2-イル) オキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

1-メチル-7-〔(5-(N-ピロリジニルメチル) チオフエン-2-イル) オキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔(5-(アミノメチル) チオフエン-2-イル) メトキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

【0083】7-〔(5-(アミノメチル) チオフエン-2-イル) メトキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔(5-(アミノメチル) フラン-2-イル) メトキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔(5-(アミノメチル) フラン-2-イル) メトキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔(5-(アミノメチル) チオフエン-2-イル) メトキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔(5-(アミノメチル) チオフエン-2-イル) メトキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔(5-(アミノメチル) フラン-2-イル) メトキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔(5-(アミノメチル) フラン-2-イル) メト

46

キシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-6-〔(5-(ジメチルアミノメチル) チオフエン-2-イル) メトキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-7-〔(5-(ジメチルアミノメチル) チオフエン-2-イル) メトキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

4-クロロ-6-〔(5-(ジメチルアミノメチル) フラン-2-イル) メトキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

【0084】4-クロロ-7-〔(5-(ジメチルアミノメチル) フラン-2-イル) メトキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔(5-(アミノメチル) チオフエン-2-イル) メトキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔(5-(アミノメチル) チオフエン-2-イル) メトキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔(5-(アミノメチル) フラン-2-イル) メトキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔(5-(アミノメチル) フラン-2-イル) メトキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔(5-(ジメチルアミノメチル) チオフエン-2-イル) メトキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔(5-(ジメチルアミノメチル) チオフエン-2-イル) メトキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔(5-(ジメチルアミノメチル) フラン-2-イル) メトキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔(5-(ジメチルアミノメチル) フラン-2-イル) メトキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔(5-(アミノメチル) フラン-2-イル) オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

【0085】7-〔(5-(アミノメチル) フラン-2-イル) オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔(5-(ジメチルアミノメチル) フラン-2-イル) オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

7-〔(5-(ジメチルアミノメチル) フラン-2-イル) オキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン

6-〔(5-(ジエチルアミノメチル) フラン-2-イ

(25)

特開平8-208602

47

ル) オキシ] - 1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 7- [[5- (ジエチルアミノメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 6- [[5- (N-ピロリジニルメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 7- [[5- (N-ピロリジニルメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 6- [[5- (アミノメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 7- [[5- (アミノメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-6- [[5- (ジメチルアミノメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 【0086】 4-クロロ-7- [[5- (ジメチルアミノメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-6- [[5- (ジエチルアミノメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-7- [[5- (ジエチルアミノメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-1-メチル-6- [[5- (N-ピロリジニルメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 2-インドロイルグアニジン
 4-クロロ-1-メチル-7- [[5- (N-ピロリジニルメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 2-インドロイルグアニジン
 6- [[5- (アミノメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
 7- [[5- (アミノメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
 6- [[5- (ジメチルアミノメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
 7- [[5- (ジメチルアミノメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
 6- [[5- (ジエチルアミノメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン

48

【0087】 7- [[5- (ジエチルアミノメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-6- [[5- (N-ピロリジニルメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
 1-メチル-7- [[5- (N-ピロリジニルメチル) フラン-2-イル) オキシ] - 4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン
 6- [[5- (ジメチルアミノメチル) チオフェン-2-イル) メトキシ] - 1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 7- [[5- (ジメチルアミノメチル) チオフェン-2-イル) メトキシ] - 1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 6- [[5- (ジメチルアミノメチル) フラン-2-イル) メトキシ] - 1-メチル-2-インドロイルグアニジン
 7- [[5- (ジメチルアミノメチル) フラン-2-イル) メトキシ] - 1-メチル-2-インドロイルグアニジン

【0088】 一般式(1)で表される化合物は、必要に応じて医薬として許容される無機酸または有機酸との酸付加塩とすることができる。そのような酸付加塩としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機カルボン酸との塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸などのスルホン酸との塩等が挙げられる。また、一般式(1)で表される化合物およびその酸付加塩は、それらの無水物、水和物または溶媒和物であってもよい。

【0089】 本発明化合物は、ナトリウム/プロトン (Na^+/H^+) 交換輸送系阻害作用を有し、ナトリウム/プロトン (Na^+/H^+) 交換輸送系の異常に起因する疾患、例えば、高血圧、虚血もしくは虚血再灌流による臓器障害、不整脈、狭心症、糖尿病、心肥大、脳虚血障害、細胞の過剰増殖が原因となる疾患または内皮細胞の障害による疾患の治療、予防薬として有用である。

【0090】 本発明化合物は、これらを医薬として用いるにあたり経口的または非経口的に投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができ、あるいは、例えば、その溶液、乳剤、懸濁液の剤型にしたものを注射の型で非経口投与することができる。坐剤の型で直腸投与することもできる。前記の適当な投与剤型は、例えば、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤、希釈剤に活性

49

化合物を配合することにより製造することができる。注射剤型で用いる場合には、例えば、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤を添加することもできる。投与量および投与回数は、例えば、対象疾患、症状、年齢、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対し1日あたり0.1～2000mg好ましくは1～200mgを1回または数回に分けて投与することができる。

【0091】以下に本発明を、参考例、実施例および実験例によりさらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。

参考例1

7-クロロ-2-インドールカルボン酸の合成（フィッシャーのインドール合成法）

a) エチル 2-（2-クロロフェニル）ヒドラゾノプロピオナートの合成

エチル 2-メチルアセトアセタート（14.4g, 0.10 mol）のエタノール（100 ml）溶液中に50%水酸化カリウム水溶液（50 g）を0℃にて滴下した。この溶液中に氷（70 g）を加えてから、o-クロロアニリン（12.8 g, 0.10 mol）、亜硝酸ナトリウム（13.6g, 0.20 mol）および濃塩酸（60 g）から調製したジアゾニウム塩溶液を一気に加えた。反応液を0℃にて30分間攪拌した後、析出物を濾取し減圧乾燥することにより、目的のエチル 2-（2-クロロフェニル）ヒドラゾノプロピオナート（9.10 g, 37.7%）を得た。

b) エチル 7-クロロ-2-インドールカルボキシラートの合成

上記で得たエチル 2-（2-クロロフェニル）ヒドラゾノプロピオナート（8.00 g, 33.2 mmol）をポリリン酸（20 g）中に加え、徐々に190℃まで加熱していき、190℃で5分間保った。反応液を60℃まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出（3回）し、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、目的のエチル 7-クロロ-2-インドールカルボキシレート（3.40 g, 45.7%）を得た。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.40-1.46(3H, m), 4.43(2H, dd, J=7.3, 14.2Hz), 7.09(1H, t, J=7.9Hz), 7.25(1H, d, J=2.3Hz), 7.32(1H, dd, J=1.0, 7.6Hz), 7.58-7.61(1H, m), 9.02(1H, br-s).

【0092】参考例1の方法に準じて反応を行い、以下に示す化合物を合成した。

(1) エチル 5-ニトロ-2-インドールカルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.42-1.47(3H, m), 4.45(2H, dd, J=7.3, 14.2Hz), 7.38(1H, dd, J=0.7, 2.0Hz), 7.50(1H, d, J=9.3Hz), 8.21-8.25(1H, m), 8.69(1H, d, J=2.0Hz), 9.3(1H, br-s).

(2) エチル 7-ニトロ-2-インドールカルボキシ

(26)

特開平8-208602

50

レート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.42-1.48(3H, m), 4.43-4.51(2H, m), 7.25-7.28(1H, m), 7.37(1H, d, J=2.3Hz), 8.04-8.08(1H, m), 8.31(1H, dd, J=1.0, 7.9Hz), 10.4(1H, br-s).

(3) エチル 4-メトキシ-2-インドールカルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.38-1.43(3H, m), 3.96(3H, s), 4.36-4.44(2H, m), 6.51(1H, d, J=7.9Hz), 7.01(1H, d, J=8.3Hz), 7.22(1H, d, J=7.9Hz), 7.34-7.35(1H, m), 8.9(1H, br-s).

(4) エチル 6-メトキシ-2-インドールカルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.38-1.43(3H, m), 3.85(3H, s), 4.39(2H, dd, J=7.3, 14.2Hz), 6.80-6.84(2H, m), 7.16-7.17(1H, m), 7.52-7.56(1H, m), 8.9(1H, br-s).

(5) エチル 4-ニトロ-2-インドールカルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.44-1.49(3H, m), 4.43-4.51(2H, m), 7.41-7.47(1H, m), 7.77-7.80(1H, m), 7.92(1H, dd, J=1.0, 2.3Hz), 8.20(1H, dd, J=0.7, 7.9Hz), 9.4(1H, br-s).

【0093】(6) エチル 6-ニトロ-2-インドールカルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.46(3H, t, J=7.3Hz), 4.48(2H, dd, J=7.3, 14.2Hz), 7.29-7.30(1H, m), 7.78(1H, d, J=8.9Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.9Hz), 8.42(1H, t, J=1.0Hz), 9.6(1H, br-s).

(7) エチル 4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.42-1.47(3H, m), 4.45(2H, dd, J=6.9, 14.2Hz), 7.35-7.41(2H, m), 7.46-7.49(1H, m), 7.62(1H, d, J=8.3Hz), 9.32(1H, br-s).

(8) エチル 6-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.41-1.47(3H, m), 4.41-4.49(2H, m), 7.26-7.27(1H, m), 7.36-7.40(1H, m), 7.73-7.81(2H, m), 9.26(1H, br-s).

(9) エチル 7-フェニル-2-インドールカルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.28-1.43(3H, m), 4.41(2H, dd, J=6.9, 14.2Hz), 7.20-7.26(1H, m), 7.35-7.57(6H, m), 7.66-7.70(2H, m), 9.11(1H, br-s).

(10) エチル 4-アセチル-2-インドールカルボキシ

(27)

特開平8-208602

51

^1H nmr (CDCl₃) δ ; 1.41-1.47 (3H, m), 2.72 (3H, s), 4.40-4.48 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J=7.3, 8.2\text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=1.0, 8.3\text{ Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J=1.0, 7.3\text{ Hz}$), 7.99-8.00 (1H, m), 9.42 (1H, br-s).

【0094】参考例2

4-メチル-2-インドールカルボン酸の合成 (ライセルトのインドール合成法)

a) (6-メチル-2-ニトロフェニル) ビルビン酸の合成

カリウムtert. -ブトキシド(11.2 g, 0.10 mol)のエタノール(50 ml) 溶液中に、0℃で2-メチル-3-ニトロトルエン(15.1 g, 0.10 mol)および酢酸ジエチル(14.6 g, 0.10 mol)のエタノール(10 ml) 溶液を加えた。反応液を室温で1.5時間攪拌後、1.5時間加熱還流した。さらに、反応液に水(60 ml)を加えてから1時間加熱還流した。反応液を冷却後、氷水を加え、酢酸エチルで洗浄(2回)し、水層を濃塩酸で酸性化した後、クロロホルムで抽出(3回)し、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、目的の6-メチル-2-ニトロフェニルビルビン酸(10.4 g, 46.6%)を得た。

b) 4-メチル-2-インドールカルボン酸の合成

上記で得た6-メチル-2-ニトロフェニルビルビン酸(10.4 g, 46.6 mmol)の5%アンモニア水溶液を、硫酸鉄(II)・7水和物(96.4 g, 0.33 mol)および28%アンモニア水(37 ml)を含む水(324 ml)からなる懸濁液に加え、10分間加熱還流した。不溶物を濾去後、濾液を濃塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出(3回)し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、目的の4-メチル-2-インドールカルボン酸(4.30 g, 24.5%(2-メチル-3-ニトロトルエンからの収率))を得た。

^1H nmr(DMSO-d₆) δ ; 2.49(3H, s), 6.83(1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.08-7.14(2H, m), 7.25(1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 11.7(1H, br-s), 12.8(1H, br-s).

【0095】参考例2の方法に準じて反応を行い、以下に示す化合物を合成した。

(1) 4-クロロ-2-インドールカルボン酸

^1H nmr(DMSO-d₆) δ ; 7.06(1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.16(1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.22-7.28(1H, m), 7.42(1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 12.2(1H, br-s), 13.2(1H, br-s).

(2) 6-クロロ-2-インドールカルボン酸

^1H nmr(DMSO-d₆) δ ; 7.04-7.10(2H, m), 7.43(1H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 7.65(1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 11.9(1H, br-s), 13.0(1H, br-s).

(3) 5-メチル-2-インドールカルボン酸

^1H nmr(DMSO-d₆) δ ; 2.36(3H, s), 6.98(1H, dd, $J=1.0, 2.0\text{ Hz}$), 7.04-7.08(1H, m), 7.30-7.33(1H, m),

52

7.40(1H, s), 11.6(1H, br-s), 12.9(1H, br-s).

(4) 6-メチル-2-インドールカルボン酸

^1H nmr(DMSO-d₆) δ ; 2.40(3H, s), 6.87-6.90(1H, m), 7.00-7.01(1H, m), 7.21(1H, s), 7.50(1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 11.6(1H, br-s), 12.7(1H, br-s).

(5) 7-メチル-2-インドールカルボン酸

^1H nmr(DMSO-d₆) δ ; 2.52(3H, s), 6.93-7.02(2H, m), 7.09(1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 11.5(1H, br-s), 12.8(1H, br-s).

(6) 7-ベンジルオキシ-2-インドールカルボン酸

^1H nmr(DMSO-d₆) δ ; 5.27(2H, s), 6.86(1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.94-7.00(1H, m), 7.07(1H, dd, $J=2.0, 7.3\text{ Hz}$), 7.17-7.23(1H, m), 7.31-7.43(3H, m), 7.65(2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 11.82(1H, br-s), 12.81(1H, br-s).

(7) 4-ベンジルオキシ-2-インドールカルボン酸

^1H nmr(DMSO-d₆) δ ; 5.24(2H, s), 6.62(1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.00-7.17(3H, m), 7.31-7.44(3H, m), 7.50-7.53(2H, m), 11.78(1H, br-s), 12.85(1H, br-s).

【0096】参考例3

メチル 6-インドールカルボキシラートの合成

a) メチル 4-クロロ-3-ニトロベンゾアートの合成

4-クロロ-3-ニトロ安息香酸(10.0 g, 49.6 mmol)のメタノール(100 ml)溶液中に、0℃にて塩化チオニル(11.8 g, 99.2 mmol)を滴下した。反応液を2時間加熱還流後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣中に氷水を加えアンモニア水でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出(3回)し、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、メチル 4-クロロ-3-ニトロベンゾアート(10.9 g, >99%)を得た。

b) メチル 3-ニトロ-4-トリメチルシリルエチルベンゾアートの合成

上記で得たメチル 4-クロロ-3-ニトロベンゾアート(10.7 g, 49.6 mmol)、トリメチルシリルアセチレン(8.77 g, 89.3 mmol)、ジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.4 g)およびトリエチルアミン(120 ml)の混合物を75℃で3時間加熱攪拌した。反応液を冷却し、不溶物を濾去後、濾液から溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲル・カラムクロマトにて精製することにより、メチル 3-ニトロ-4-トリメチルシリルエチルベンゾアート(8.40 g, 61.0%)を得た。

【0097】c) メチル 4-(2,2-ジメトキシエ

53

チル) -3-ニトロベンゾートの合成

上記で得たメチル 3-ニトロ-4-トリメチルシリルエチルベンゾート(3.00 g, 10.8 mmol)をナトリウムメトキシド(2.92 g, 54.1 mmol)のメタノール溶液に加え、30分加熱還流した。反応液を0℃に冷却後、酢酸(5.52 g, 54.1 mmol)を加え、その後溶媒を減圧留去した。得られた残渣中に氷水を加え、ジクロロメタンで抽出(3回)し、抽出液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲル・カラムクロマトにて精製することにより、メチル 4-

(2, 2-ジメトキシエチル)-3-ニトロベンゾート(2.40 g, 82.4%)を得た。

d) メチル 3-アミノ-4-(2, 2-ジメトキシエチル)ベンゾートの合成

上記で得たメチル 4-(2, 2-ジメトキシエチル)-3-ニトロベンゾート(4.40 g, 16.3 mmol)のメタノール(200 ml)および酢酸(2 ml)の混合溶媒中に5%パラジウム-炭素(0.50 g)を加え、常温常圧で接触還元を行い、常法に従って後処理することにより、メチル 3-

アミノ-4-(2, 2-ジメトキシエチル)ベンゾート(4.16 g)を得た。

e) メチル 6-インドールカルボキシラートの合成

上記で得たメチル 3-アミノ-4-(2, 2-ジメトキシエチル)ベンゾート(4.00 g, 16.7 mmol)を1N塩酸(15 ml)/エタノール(15 ml)溶液に加え、60℃で1時間加熱攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出(3回)し、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、メチル 6-インドールカルボキシレート(3.00 g, >99%)を得た。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.95(3H, s), 7.13-7.45(4H, m), 7.68-7.72(1H, m), 8.94(1H, br-s).

【0098】参考例4

メチル 1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

2-インドールカルボン酸(2.00 g, 12.4 mmol)を60%水素化ナトリウム(0.99 g, 24.8 mmol)とジメチルホルムアミド(40 ml)の懸濁液に加え、室温にて攪拌し、透明な溶液となった後、室温下ヨウ化メチル(7.05 g, 49.6 mmol)のジメチルホルムアミド(10 ml)溶液を滴下し、室温にて5時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出(3回)し、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサンで再結晶することにより、メチル 1-メチル-2-インドールカルボキシレート(1.70 g, 72.4%)を得た。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.91(3H, s), 4.08(3H, s), 7.12-7.18(1H, m), 7.30(1H, s), 7.32-7.41(2H, m), 7.66-7.70(1H, m).

【0099】参考例4の方法に準じて反応を行い、以下

(28)

特開平8-208602

54

に示す化合物を合成した。

(1) メチル 1-メチル-5-インドールカルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.82(3H, s), 3.93(3H, s), 6.58(1H, dd, J=1.0, 3.3Hz), 7.11(1H, d, J=3.3Hz), 7.32(1H, d, J=8.6Hz), 7.91-7.95(1H, m), 8.39-8.40(1H, m).

(2) メチル 1-メチル-3-インドールカルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.82(3H, s), 3.91(3H, s), 7.24-7.37(3H, m), 7.77(1H, s), 8.14-8.20(1H, m).

(3) メチル 1-メチル-4-インドールカルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.84(3H, s), 3.98(3H, s), 7.10-7.11(1H, m), 7.20(1H, d, J=3.0Hz), 7.24-7.29(1H, m), 7.53(1H, d, J=8.2Hz), 7.91(1H, dd, J=1.0, 7.6Hz).

(4) メチル 4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.60(3H, s), 3.75(3H, s), 6.80-6.83(1H, m), 6.89-6.95(2H, m), 7.05(1H, d, J=0.7Hz).

(5) メチル 5-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.64(3H, s), 3.78(3H, s), 6.93(1H, s), 6.97-7.02(2H, m), 7.36(1H, t, J=1.3Hz).

(6) メチル 6-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.91(3H, s), 4.04(3H, s), 7.09-7.13(1H, m), 7.25-7.26(1H, m), 7.38-7.39(1H, m), 7.56-7.59(1H, m).

(7) メチル 7-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.91(3H, s), 4.47(3H, s), 6.99(1H, m), 7.26-7.30(2H, m), 7.52-7.56(1H, m).

【0100】(8) メチル 1, 4-ジメチル-2-インドールカルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 2.56(3H, s), 3.92(3H, s), 4.07(3H, s), 6.93-6.96(1H, m), 7.17-7.29(2H, m), 7.33(1H, d, J=0.7Hz).

(9) メチル 1, 5-ジメチル-2-インドールカルボキシレート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 2.44(3H, s), 3.90(3H, s), 4.05(3H, s), 7.16-7.29(3H, m), 7.42-7.45(1H, m).

(10) メチル 1, 6-ジメチル-2-インドールカルボキシレート

(29)

特開平 8-208602

55

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 2.51(3H, s), 3.90(3H, s), 4.05(3H, s), 6.99(1H, dd, $J=1.0$, 8.3Hz), 7.12-7.16(1H, m), 7.24-7.26(1H, m), 7.55(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.42-7.45(1H, m).

(11) メチル 1, 7-ジメチル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 2.80(3H, s), 3.89(3H, s), 4.35(3H, s), 6.97(2H, m), 7.25-7.27(1H, m), 7.26(1H, s), 7.48(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

(12) メチル 1-メチル-5-メトキシ-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.85(3H, s), 3.90(3H, s), 4.05(3H, s), 7.00-7.09(2H, m), 7.19-7.30(2H, m).

(13) ベンジル 1-ベンジル-5-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 5.33(2H, s), 5.38(2H, s), 6.64(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.06-7.49(12H, m), 7.92(1H, dd, $J=1.7$, 8.9Hz), 8.45-8.46(1H, m).

(14) イソプロピル 1-イソプロピル-5-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.38(6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.53(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.62-4.75(1H, m), 5.21-5.35(1H, m), 6.60(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.90(1H, dd, $J=1.7$, 8.6Hz), 8.38(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$).

【0101】参考例5

メチル 1-メチル-6-インドールカルボキシラートの合成

メチル 6-インドールカルボキシラート (3.00 g, 17.1 mmol)、60%水素化ナトリウム (0.68 g, 17.1 mmol)、ヨウ化メチル (4.86 g, 34.4 mmol) およびジメチルホルムアミド (60 ml) より、参考例4の方法に準じて反応を行ない、メチル 1-メチル-6-インドールカルボキシラート (2.75g, 86.9%) を得た。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.86(3H, s), 3.95(3H, s), 6.51-6.53(1H, m), 7.21(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.78-7.82(1H, m), 8.10(1H, s).

【0102】参考例5の方法に準じて反応を行い、以下に示す化合物を合成した。

(1) エチル 4-メトキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.39(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.96(3H, s), 4.06(3H, s), 4.35(2H, dd, $J=7.3$, 14.2Hz), 6.50(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.24-7.30(1H, m), 7.42(1H, d, $J=0.7\text{Hz}$).

(2) エチル 6-メトキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.37-1.42(3H, m), 3.89(3H, s), 4.03(3H, s), 4.31-4.39(2H, m), 6.75(1H,

56

s), 6.80-6.84(1H, m), 7.25(1H, s), 7.53(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$).

(3) エチル 1-メチル-4-ニトロ-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.45(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.17(3H, s), 4.39-4.47(2H, m), 7.41-7.48(1H, m), 7.74-7.77(1H, m), 7.96(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 8.18-8.21(1H, m).

(4) エチル 1-メチル-6-ニトロ-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.41-1.46(3H, m), 4.17(3H, s), 4.38-4.46(2H, m), 7.34(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.75(1H, dd, $J=0.7$, 8.9Hz), 8.03(1H, dd, $J=2.0$, 8.9Hz), 8.39(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

(5) エチル 1-メチル-5-ニトロ-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.41-1.46(3H, m), 4.14(3H, s), 4.41(2H, dd, $J=7.3$, 14.2Hz), 7.42-7.46(2H, m), 8.22-8.26(1H, m), 8.66(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

(6) エチル 1-メチル-7-ニトロ-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.43(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 4.37-4.45(2H, m), 7.20(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.43(1H, s), 7.85-7.93(2H, m).

【0103】(7) メチル 1-ベンジル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.86(3H, s), 5.84(2H, s), 7.02-7.06(2H, m), 7.13-7.44(7H, m), 7.70-7.73(1H, m).

(8) メチル 1-ベンジル-3-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.91(3H, s), 5.34(2H, s), 7.13-7.17(2H, m), 7.20-7.36(6H, m), 7.85(1H, s), 8.17-8.21(1H, m).

(9) メチル 1-イソプロピル-3-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.56(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 4.64-4.74(1H, m), 7.24-7.31(2H, m), 7.39-7.42(2H, m), 7.96(1H, s), 8.15-8.20(1H, m).

(10) エチル 1, 3-ジメチル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.42-1.47 (3H, m), 2.59 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.37-4.45 (2H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.64-7.67 (1H, m).

(11) エチル 1-メチル-4-メチルスルホニル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.41-1.46 (3H, m), 3.14 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.41 (2

(30)

特開平8-208602

57

H, dd, $J=7.3, 14.2\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=7.3, 8.3\text{ Hz}$), 7.68-7.71 (2H, m), 7.81-7.84 (1H, m)。

(12) エチル 1-メチル-6-メチルスルホニル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.41-1.46 (3H, m), 3.11 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.37-4.45 (2H, m), 7.34 (1H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 7.62-7.70 (2H, m), 7.83 (1H, dd, $J=0.7, 8.6\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=0.7\text{ Hz}$)。

【0104】(13) メチル 4-フルオロ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.92 (3H, s), 4.09 (3H, s), 6.77-6.83 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.23-7.31 (1H, m), 7.36 (1H, s)。

(14) メチル 4-ブロモ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.93 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.16-7.26 (1H, m), 7.31-7.35 (3H, m)。

(15) メチル 1-(2-ナフチルメチル)-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.86 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.14-7.32 (3H, m), 7.37-7.43 (5H, m), 7.66-7.78 (4H, m)。

(16) メチル 1-(2-フェニルエチル)-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.06 (2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 3.90 (3H, s), 4.74-4.80 (2H, m), 7.11-7.33 (9H, m), 7.66-7.69 (1H, m)。

(17) メチル 1-(4-ブロモベンジル)-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.87 (3H, s), 5.79 (2H, s), 6.92 (2H, dd, $J=2.0, 6.6\text{ Hz}$), 7.15-7.23 (1H, m), 7.31-7.38 (5H, m), 7.70-7.74 (1H, m)。

(18) メチル 1-(4-ニトロベンジル)-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.87 (3H, s), 5.93 (2H, s), 7.14-7.41 (5H, m), 7.42 (1H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 7.73-7.77 (1H, m), 8.09-8.14 (2H, m)。

【0105】(19) メチル 1-(3-フェニルプロピル)-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 2.06-2.22 (2H, m), 2.69 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 3.90 (3H, s), 4.60 (2H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.05-7.40 (9H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)。

58

(20) メチル 1-(2-メトキシエチル)-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 3.28 (3H, s), 3.73 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.91 (3H, s), 4.74 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.14 (1H, ddd, $J=1.0, 6.9, 7.4\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J=1.3, 6.9\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=0.7, 8.6\text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=1.1, 8.3\text{ Hz}$)。

10 (21) メチル 1-(2-ジエチルアミノエチル)-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.03 (6H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.61 (4H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.70-2.82 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.58-4.70 (2H, m), 7.14 (1H, ddd, $J=1.3, 6.7, 8.6\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$), 7.34 (1H, ddd, $J=1.0, 6.7, 7.1\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=1.0, 8.6\text{ Hz}$), 7.61-7.71 (1H, m)。

20 (22) エチル 4-クロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.00 (6H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.42 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.59 (4H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.69-2.80 (2H, m), 4.38 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.56-4.68 (2H, m), 7.14 (1H, dd, $J=1.0, 7.3\text{ Hz}$), 7.18-7.28 (1H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J=0.7\text{ Hz}$)。

30 【0106】(23) メチル 1-[2-(2-テトラヒドロピラニル)オキシエチル]-2-インドールカルボキシラートの合成

メチル 2-インドールカルボキシラート (2.0 g, 1.4mmol)、60%水素化ナトリウム (0.55 g, 13.7mmol)、2-(2-ヨードエトキシ)テトラヒドロピラン (2-ヨードエタノールと3, 4-ジヒドロ-2H-ピランから調製; 3.63 g, 13.7mmol) およびジメチルホルムアミド (50 ml) より参考例5の方法に準じて反応を行ない、メチル 1-[2-(2-テトラヒドロピラニル)オキシエチル]-2-インドールカルボキシラート (2.87 g, 83.0%) を得た。

40 $^1\text{Hnmr}$ (CDCl₃) δ ; 1.27-1.75 (6H, m), 3.26-3.54 (2H, m), 3.75 (1H, dt, $J=4.6, 10.2\text{ Hz}$), 4.03 (1H, dt, $J=4.6, 10.2\text{ Hz}$), 4.47 (1H, t, $J=3.0\text{ Hz}$), 4.80 (2H, t, $J=3.7\text{ Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.22-7.38 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)。

(24) メチル 1-[3-(2-テトラヒドロピラニル)オキシプロピル]-2-インドールカルボキシラート

50 ト

(31)

特開平8-208602

59

2- (2-ヨードエトキシ) テトラヒドロピランの代わりに2- (3-ヨードプロポキシ) テトラヒドロピランを用いる以外は参考例5 (23) の方法に準じて反応を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.42-1.97 (6 H, m), 2.11 (2 H, dt, $J=5.9, 11.2\text{Hz}$), 3.33 (1 H, dt, $J=7.9, 8.3\text{Hz}$), 3.40-3.55 (1 H, m), 3.72-3.88 (2 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.52 (1 H, dd, $J=3.0, 4.3\text{Hz}$), 4.69 (2 H, dt, $J=0.9, 1.7\text{Hz}$), 7.14 (1 H, dd, $J=1.0, 7.0, 7.9\text{Hz}$), 7.27-7.37 (2 H, m), 7.48 (1 H, dd, $J=0.9, 8.5\text{Hz}$), 7.66 (1 H, dt, $J=1.0, 7.9\text{Hz}$)。

【0107】 (25) メチル 1- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル) -2-インドールカルボキシラートの合成

メチル-2-インドールカルボキシラート (5.00 g, 28.5mmol)、60%水素化ナトリウム (1.26 g, 31.4mmol)、tert-ブチル N- (3-ヨードプロピル) カルバメート (3-ヨードプロピルアミンと二酸化ジ-tert-ブチルより調製; 12.3 g, 43.2mmol) およびジメチルホルムアミド (60 ml) より、参考例5の方法に準じて反応を行ない、メチル 1- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル) -2-インドールカルボキシラート (2.54 g, 27%) を得た。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.45 (9 H, s), 1.90-2.10 (2 H, m), 3.00-3.20 (2 H, m), 3.91 (3 H, s), 4.62 (2 H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.98 (1 H, br-s), 7.06-7.20 (1 H, m), 7.28-7.44 (3 H, m), 7.68 (1 H, d, $J=7.3\text{Hz}$)。

(26) メチル 1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル) -2-インドールカルボキシラート tert-ブチル N- (3-ヨードプロピル) カルバメートの代わりにtert-ブチル N- (2-ヨードプロピル) カルバメートを用いる以外は参考例5 (25) の方法に準じて反応を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.41 (9 H, s), 3.53 (2 H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.90 (3 H, s), 4.68 (2 H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.60-4.80 (1 H, m), 7.15 (1 H, ddd, 1 H, $J=1.0, 6.9, 7.4\text{Hz}$), 7.27-7.38 (2 H, m), 7.48 (1 H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.66 (1 H, d, $J=7.9\text{Hz}$)。

【0108】 (27) エチル 1-メチル-4- (2-テトラヒドロピラニル) オキシエチル-2-インドールカルボキシラート

参考例5と同様にして標題の化合物を得た。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.39-1.44 (3 H, m), 1.53-1.91 (6 H, m), 3.50-3.61 (1 H, m), 3.84-4.03 (1 H, m), 4.09 (3 H, s), 4.34-4.42 (2 H, m), 4.75 (1 H, t, $J=3.6\text{Hz}$)

60

z), 4.83 (1 H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 5.08 (1 H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 7.18 (1 H, t, $J=4.0\text{Hz}$), 7.32-7.33 (2 H, m), 7.42 (1 H, s)。

(28) エチル 4-クロロ-1- (4- (2-テトラヒドロピラニル) オキシブチル) -2-インドールカルボキシラート

2- (2-ヨードエトキシ) テトラヒドロピランおよびメチル 2-インドールカルボキシラートの代わりに2- (4-ヨードブトキシ) テトラヒドロピランおよびエチル 4-クロロ-2-インドールカルボキシラートを用いる以外は参考例5 (23) の方法に準じて反応を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.42 (3 H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.41-2.00 (10 H, m), 3.32-3.56 (2 H, m), 3.68-3.90 (2 H, m), 4.38 (2 H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.55 (1 H, t, $J=4.0\text{Hz}$), 4.60 (2 H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.13 (1 H, dd, $J=1.0, 7.6\text{Hz}$), 7.22 (1 H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.32 (1 H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.39 (1 H, s)。

【0109】 (29) メチル 1- (3:4-イソプロピリデンジオキシブチル) -2-インドールカルボキシラート

ヨウ化メチルの代わりにヨウ化3:4-イソプロピリデンジオキシブチルを用いる以外は参考例5の方法に準じて反応を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.34 (3 H, s), 1.46 (3 H, s), 1.90-2.18 (2 H, m), 3.52 (1 H, dd, $J=6.9, 7.9\text{Hz}$), 3.91 (3 H, s), 3.97 (1 H, dd, $J=5.9, 7.9\text{Hz}$), 4.01-4.17 (1 H, m), 4.58-4.80 (2 H, m), 7.15 (1 H, ddd, $J=1.0, 6.9, 7.4\text{Hz}$), 7.31 (1 H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 7.35 (1 H, ddd, $J=1.3, 6.9, 7.6\text{Hz}$), 7.47-7.55 (1 H, m), 7.63-7.70 (1 H, m)。

(30) メチル 1- [2- [1- (4-メチル-2, 6, 7-トリオキサビシクロ [2.2.2] オクチル)] エチル] -2-インドールカルボキシラート

ヨウ化メチルの代わりにヨウ化2- [1- (4-メチル-2, 6, 7-トリオキサビシクロ [2.2.2] オクチル)] エチルを用いる以外は参考例5の方法に準じて反応を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 0.79 (3 H, s), 2.17 (2 H, ddd, $J=2.6, 5.3, 7.9\text{Hz}$), 3.89 (6 H, s), 3.90 (3 H, s), 5.87 (2 H, ddd, $J=2.3, 5.6, 7.9\text{Hz}$), 7.12 (1 H, ddd, $J=1.0, 6.9, 7.4\text{Hz}$), 7.27 (1 H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 7.32 (1 H, ddd, $J=1.3, 6.9, 7.6\text{Hz}$), 7.48 (1 H, dd, $J=0.7, 8.6\text{Hz}$), 7.65 (1 H, ddd, $J=1.0, 1.5, 8.3\text{Hz}$)

61

z)。

【0110】参考例5と同様にして以下の化合物を合成した。

(31) メチル 4-ベンジルオキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 3.89 (3H, s), 4.06 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.22-7.28 (1H, m), 7.30-7.51 (6H, m)。

(32) メチル 6-ベンジルオキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 3.89 (3H, s), 4.02 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J=2.31\text{ Hz}$), 6.91 (1H, dd, $J=2.3, 8.6\text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$), 7.34-7.44 (3H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.53-7.57 (1H, m)。

(33) メチル 7-ベンジルオキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 3.89 (3H, s), 4.38 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.97-7.03 (1H, m), 7.24-7.27 (2H, m), 7.33-7.51 (5H, m)。

【0111】参考例6

メチル 2-インドールカルボキシラートの合成

2-インドールカルボン酸 (30.0 g, 186.2 mmol) のメタノール溶液 (300 ml) 中に、0℃で塩化チオニル (44.3 g, 372.3 mmol) を滴下した。反応液を2時間加熱還流してから溶媒を減圧留去し、得られた残渣中に氷水を注いだ。アンモニア水でアルカリ性としてから、酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、メチル 2-インドールカルボキシラート (32.34 g, 99.2%) を得た。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 3.95 (3H, s), 7.13-7.45 (4H, m), 7.69 (1H, dd, $J=1.0, 7.9\text{ Hz}$), 8.91 (1H, br-s)。

【0112】参考例6の方法に準じて反応を行い、以下に示す化合物を合成した。

(1) メチル 3-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 3.93 (3H, s), 7.24-7.31 (2H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.17-8.22 (1H, m), 8.63 (1H, br-s)

(2) メチル 4-フルオロ-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 3.96 (3H, s), 6.78-6.85 (1H, m), 7.18-7.30 (3H, m), 8.99 (1H, br-s)。

(3) メチル 4-ブロモ-2-インドールカルボキシラート

(32)

特開平8-208602

62

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 3.97 (3H, s), 7.17 (1H, dd, $J=7.6, 8.3\text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=1.0, 2.3\text{ Hz}$), 7.32-7.39 (2H, m), 9.05 (1H, br-s)。

(4) メチル 7-ベンジルオキシ-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 3.93 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.01-7.08 (1H, m), 7.19 (1H, dd, $J=2.3, 4.3\text{ Hz}$), 7.24-7.31 (1H, m), 7.35-7.51 (5H, m), 9.07 (1H, br-s)。

(5) メチル 4-ベンジルオキシ-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 3.93 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.58 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.19-7.26 (1H, m), 7.31-7.44 (4H, m), 7.50 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.84 (1H, br-s)。

【0113】参考例7

メチル 5-インドールカルボキシラートの合成

5-インドールカルボン酸 (1.00 g, 6.21 mmol) および10%塩化水素/メタノール (50 ml) の混合物を2時間加熱還流した後、反応液を氷水中に注ぎ、重曹で中和した。次いで、酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を重曹水洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、メチル 5-インドールカルボキシラート (0.42 g, 38.6%) を得た。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 3.93 (3H, s), 6.64-6.66 (1H, m), 7.26-7.29 (1H, m), 7.40 (1H, dd, $J=0.7, 8.6\text{ Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J=1.7, 8.6\text{ Hz}$), 8.3-8.6 (2H, m)。

参考例8

メチル 1-イソプロピル-5-インドールカルボキシラートの合成

イソプロピル 1-イソプロピル-5-インドールカルボキシラート (2.20 g, 8.97 mmol)、2N苛性ソーダ水溶液 (100 ml) およびエタノール (100 ml) の混合物を1時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。次いで、残渣に水を加えた後、濃塩酸で酸性化し、析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥することにより、粗1-イソプロピル-5-インドールカルボン酸 (2.00g) を得た。この粗1-イソプロピル-5-インドールカルボン酸 (2.00g) と、60%水素化ナトリウム (0.44 g, 11.1 mmol)、ヨウ化メチル (2.87 g, 20.2 mmol) およびジメチルホルムアミド (50 ml) より、参考例4の方法に準じて反応を行ない、メチル 1-イソプロピル-5-インドールカルボキシラート (1.64 g, イソプロピル 1-イソプロピル-5-インドールカルボキシラートからの収率: 84.2%) を得た。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.54 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$)

63

z), 3.93(3H, s), 4.65-4.75(1H, m), 6.61(1H, d, J=3.3Hz), 7.28(1H, d, J=3.3Hz), 7.37(1H, d, J=8.6Hz), 7.9(1H, dd, J=1.7, 8.6Hz), 8.39(1H, d, J=1.7Hz).

【0114】参考例9

7-クロロ-2-インドールカルボン酸の合成

エチル 7-クロロ-2-インドールカルボキシラート (3.40 g, 15.2 mmol)、2 N苛性ソーダ水溶液 (100 ml) およびエタノール (100 ml) の混合物を1時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。次いで、残渣に氷水を加えた後、濃塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出 (3回) し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、7-クロロ-2-インドールカルボン酸 (2.85 g, 95.8 %) を得た。

¹H nmr (DMSO-d₆) δ ; 7.04-7.09(1H, m), 7.19(1H, d, J=2.0Hz), 7.30(1H, dd, J=1.0, 7.6Hz), 7.62(1H, d, J=8.3Hz), 11.9(1H, br-s), 13.1(1H, br-s).

参考例10

1-イソプロピル-2-インドールカルボン酸の合成

メチル 2-インドールカルボキシラート (6.00 g, 34.2 mmol)、60 %水素化ナトリウム (1.36 g, 34.2 mmol)、ヨウ化イソプロピル (6.40 g, 37.7 mmol) およびジメチルホルムアミド (100 ml) より、参考例4の方法に準じて反応を行ない、メチル 1-イソプロピル-2-インドールカルボキシラートとイソプロピル 1-イソプロピル-2-インドールカルボキシラートの混合物を得た。この混合物と2 N苛性ソーダ水溶液 (150 ml) およびエタノール (150 ml) より、参考例9の方法に準じて反応を行ない、1-イソプロピル-2-インドールカルボン酸 (3.71 g, 53.3 %) を得た。

¹H nmr (DMSO-d₆) δ ; 1.58(6H, d, J=6.9Hz), 5.74-5.85(1H, m), 7.05-7.11(1H, m), 7.19-7.28(2H, m), 7.64-7.72(2H, m), 12.9(1H, br-s).

【0115】参考例11

メチル 1-メチル-7-インドールカルボキシラートの合成

a) エチル 7-カルボメトキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

参考例1の方法に準じた反応を行なうことにより得られたエチル 7-カルボメトキシ-2-インドールカルボキシラート (5.00 g, 20.2 mmol) を60 %水素化ナトリウム (0.81 g, 20.2 mmol) とジメチルホルムアミド (80 ml) の懸濁液に加え、室温にて攪拌し、透明な溶液となった後、室温下ヨウ化メチル (5.74 g, 40.4 mmol) を滴下し、つづいて50℃にて1時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 7-カルボメトキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラ

(33)

特開平8-208602

64

ート (5.20 g, 98.5 %) を得た。

b) 1-メチルインドール-2, 7-ジカルボン酸の合成

エチル 7-カルボメトキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (5.20 g, 19.9 mmol)、2 N酸化ナトリウム水溶液 (90 ml) 及びエタノール (150 ml) の混合物を3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣中に氷水を加えてから2 N塩酸を滴下してゆき反応液を酸性とした。析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥することにより1-メチルインドール-2, 7-ジカルボン酸 (4.70 g, >99 %) を得た。

【0116】c) 1-メチル-7-インドールカルボン酸の合成

1-メチルインドール-2, 7-ジカルボン酸 (4.60 g, 21.0 mmol)、酸化銅 (II) (0.5 g) 及びキノリン (50 ml) の混合物を180℃にて1時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、2 N塩酸 (200 ml) 中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (3回) し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより1-メチル-7-インドールカルボン酸 (1.82 g, 49.0 %) を得た。

d) メチル 1-メチル-7-インドールカルボキシラートの合成

1-メチル-7-インドールカルボン酸 (1.82 g, 10.4 mmol) のメタノール溶液 (70 ml) 中に、0℃で塩化チオニル (3.09 g, 26.0 mmol) を滴下した。反応液を2時間加熱還流してから溶媒を減圧留去し、得られた残渣中に氷水を注いだ。アンモニア水でアルカリ性としてから、酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することによりメチル 1-メチル-7-インドールカルボキシラート (1.16 g, 59.0 %) を得た。

¹H nmr (CDCl₃) δ ; 3.88 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=3.3Hz), 7.10 (1H, t, J=7.6Hz), 7.67 (1H, d, J=7.3Hz), 7.75~7.78 (1H, m).

【0117】参考例12

エチル 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-2-インドールカルボキシラートの合成

a) 3-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-ニトロトルエンの合成

4-クロロ-3-メチル-2-ニトロフェノール (1.50 g, 8.00 mmol)、臭化ベンジル (1.50 g, 8.80 mmol)、炭酸カリウム (2.43 g, 17.6 mmol) 及びアセトン (70 ml) の混合物を2時間加熱還流した。次に不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより3-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-ニトロトルエン (2.22

(34)

特開平8-208602

65

g, >99%)を得た。

b) (3-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-ニトロフェニル) ビルビン酸エチルの合成

カリウムエトキシド (0.67 g, 7.92mmol) のジエチルエーテル懸濁液 (50 ml) 中に、室温にてシュウ酸ジエチル (1.20 g, 7.92mmol) を滴下した。つづいて3-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-ニトロトルエン (2.00 g, 7.20mmol) を加え、室温にて4時間撹拌した。反応液を1 N塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出 (2回) し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、(3-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-ニトロフェニル) ビルビン酸エチル (1.60 g, 53.5%) を得た。

【0118】c) エチル 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-2-インドールカルボキシラートの合成

(3-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-ニトロフェニル) ビルビン酸エチル (1.60 g, 4.24mmol), 20%三塩化チタン水溶液 (22.9 g, 29.7mmol) 及びアセトン (60 ml) の混合物を室温にて3時間撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-2-インドールカルボキシレート (0.50 g, 35.8%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ ; 1.39~1.44 (3 H, m), 4.40 (2 H, dd, $J=6.9, 14.2\text{ Hz}$), 5.18 (2 H, s), 6.69 (1 H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.01 (1 H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.26~7.27 (1 H, m), 7.35~7.48 (5 H, m), 9.15 (1 H, br-s)。

【0119】参考例13

エチル 6-ベンジルオキシ-4-クロロ-2-インドールカルボキシラートの合成

a) エチル 3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロフェニル)-2-アジドプロペノエートの合成

4-ベンジルオキシ-2-クロロベンズアルデヒド (5.40 g, 21.9mmol) 及びエチルアジドアセテート (11.3 g, 87.6mmol) のエタノール溶液 (70 ml) を、-10℃にてナトリウムエトキシド (5.95 g, 87.6mmol) のエタノール溶液 (70 ml) 中にゆっくりと滴下した。さらに-10℃にて5時間撹拌した後、反応温度を徐々に室温まで上昇させた。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 ml) 中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、つづいて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラ

66

ムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロフェニル)-2-アジドプロペノエート (4.50 g, 57.5%) を得た。

b) エチル 6-ベンジルオキシ-4-クロロ-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロフェニル)-2-アジドプロペノエート (4.50 g, 12.6mmol) のトルエン (100 ml) 溶液を3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 6-ベンジルオキシ-4-クロロ-2-インドールカルボキシレート (3.73 g, 89.9%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ ; 1.38~1.43 (3 H, m), 4.35~4.43 (2 H, m), 5.09 (2 H, s), 6.79 (1 H, dd, $J=0.7, 2.0\text{ Hz}$), 6.95 (1 H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.23~7.24 (1 H, m), 7.31~7.45 (5 H, m), 8.94 (1 H, br-s)。

【0120】参考例14

メチル 1-(2-カルバモイルエチル)-2-インドールカルボキシラートの合成

a) メチル 1-(2-シアノエチル)-2-インドールカルボキシラートの合成

メチル 2-インドールカルボキシレート (10.0 g, 57.1mmol) の1, 4-ジオキサン (150 ml) 溶液中に、アクリロニトリル (3.63 g, 68.4mmol) およびN-ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド (40%メタノール溶液, 2.2 ml) を加え、55℃にて1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を、酢酸 (5 ml) および水 (500 ml) の混合液に加え、水層を塩化メチレンで抽出 (2回) し、抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、メチル 1-(2-シアノエチル)-2-インドールカルボキシレート (13.0 g) を得た。

【0121】b) メチル 1-(2-カルバモイルエチル)-2-インドールカルボキシラートの合成

メチル 1-(2-シアノエチル)-2-インドールカルボキシレート (3.12 g, 13.7mmol), 10%炭酸ナトリウム水溶液 (30 ml), 30%過酸化水素水 (30 ml) およびアセトン (100 ml) の混合物を、室温にて4時間撹拌した。次に、反応液を0℃に冷却してから10%亜硫酸ナトリウム水溶液を滴下して過剰の過酸化物を分解した。次に、減圧下にて、反応液中のアセトンを大部分留去してから、濃縮液を酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、メチル 1-(2-カルバモイルエチル)-

(35)

特開平8-208602

67

2-インドールカルボキシラート (2.30 g, 68%) を得た。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 2.75 (2H, ddd, $J=1.7, 5.9, 7.6\text{ Hz}$), 3.92 (3H, s), 4.85 (2H, ddd, $J=1.7, 5.9, 7.6\text{ Hz}$), 5.37 (1H, br-s), 5.72 (1H, br-s), 7.16 (1H, ddd, $J=1.0, 6.9, 7.4\text{ Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$), 7.37 (1H, ddd, $J=1.0, 7.3, 7.8\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=0.8, 8.4\text{ Hz}$), 7.67 (1H, dt, $J=1.0, 7.9\text{ Hz}$)。

【0122】参考例14の方法に準じて反応を行ない、以下に示す化合物を合成した。

(1) エチル 1-(2-カルバモイルエチル)-4-クロロ-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.43 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.65-2.82 (1H, m), 4.39 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.84 (2H, ddd, $J=1.0, 6.3, 7.3\text{ Hz}$), 5.45 (1H, br-s), 5.68 (1H, br-s), 7.14 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=7.6, 8.2\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)。

【0123】参考例15

メチル 7-カルバモイルメトキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

a) メチル 7-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

メチル 7-ベンジルオキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (2.31 g, 7.82mmol) を、テトラヒドロフラン (50ml) およびメタノール (50ml) の混合溶媒に溶かし、その後10%パラジウム/炭素 (0.5 g) を加えた後、通常、常圧で接触還元した。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、メチル 7-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (1.63 g, >99%) を得た。

b) メチル 7-カルバモイルメトキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

メチル 7-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.50 g, 2.44mmol) を60%水素化ナトリウム (0.01 g, 2.44mmol) とジメチルホルムアミド (25ml) の懸濁液に加え、室温にて攪拌し、透明な液となった後、室温下にて2-クロロアセトアミド (0.25 g, 2.68mmol) を加え、50℃にて1時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、メチル

68

7-カルバモイルメトキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.54 g, 84.4%) を得た。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 3.91 (3H, s), 4.41 (3H, s), 4.67 (2H, s), 5.70 (1H, br-s), 6.41 (1H, br-s), 6.70-6.73 (1H, m), 7.03 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.62 (1H, s), 7.31-7.34 (1H, m)。

【0124】参考例15の方法に準じて反応を行い、以下に示す化合物を合成した。

(1) メチル 1-メチル-7-(2-フェニルエトキシ)-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 3.17-3.22 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.24 (3H, s), 4.31-4.36 (2H, m), 6.68 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.94-7.00 (1H, m), 7.18-7.35 (7H, m)。

(2) メチル 1-メチル-7-(3-フェニルプロポキシ)-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 2.16-2.26 (2H, m), 2.84-2.90 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.07-4.12 (2H, m), 4.43 (3H, s), 6.64 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 6.97 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.18-7.23 (5H, m), 7.25-7.33 (2H, m)。

(3) エチル 7-カルバモイルメトキシ-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.33-1.36 (3H, m), 4.29-4.37 (5H, m), 4.60 (2H, s), 6.69 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=0.7, 8.2\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 7.38 (1H, br-s), 7.54 (1H, br-s)。

(4) エチル 4-クロロ-7-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1-メチル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.39-1.44 (3H, m), 2.36 (6H, s), 2.82 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.17 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.33-4.40 (5H, m), 6.59 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.30 (1H, s)。

(5) エチル 6-カルバモイルメトキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.38-1.43 (3H, m), 4.03 (3H, s), 4.32-4.40 (2H, m), 4.60 (2H, s), 5.61 (1H, br-s), 6.59 (1H, br-s), 6.79 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=2.3, 8.6\text{ Hz}$), 7.26-7.27 (1H, m), 7.57-7.60 (1H, m)。

【0125】(6) エチル 4-クロロ-1-メチル-7-(2-(N-ピロリジニル)エトキシ)-2-インドールカルボキシラート

(36)

特開平8-208602

69

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.39–1.44 (3H, m), 1.79–1.84 (4H, m), 2.63–2.68 (4H, m), 2.97–3.02 (2H, m), 4.20–4.24 (2H, m), 4.33–4.41 (5H, m), 6.60 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.31 (1H, s)。

(7) メチル 7-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロポキシ)-1-メチル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.43 (9H, s), 2.09 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.35–3.42 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.13–4.18 (2H, m), 4.39 (3H, s), 4.73 (1H, br-s), 6.69 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.96–7.02 (1H, m), 7.21–7.26 (2H, m)。

(8) エチル 7-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロポキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.38–1.44 (12H, m), 2.03–2.13 (2H, m), 3.33–3.40 (2H, m), 4.12 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.33–4.41 (5H, m), 4.70 (1H, br-s), 6.58 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.31 (1H, s)。

(9) エチル 6-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロポキシ)-1-メチル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.37–1.42 (3H, m), 1.45 (9H, s), 2.02 (2H, dd, $J=6.3, 12.5\text{ Hz}$), 3.33–3.40 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.10 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.35 (2H, dd, $J=6.9, 14.2\text{ Hz}$), 4.78 (1H, br-s), 6.76 (1H, s), 6.78–6.83 (1H, m), 7.24–7.26 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)。

【0126】(10) エチル 7-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエトキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.39–1.44 (3H, m), 1.45 (9H, s), 3.63 (2H, dd, $J=5.3, 10.6\text{ Hz}$), 4.13 (2H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 4.30–4.41 (5H, m), 4.63–4.89 (1H, m), 6.58 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.31 (1H, s)。

(11) メチル 1-メチル-7-[2-(2-テトラヒドロピラニル)オキシエトキシ]-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.52–1.85 (6H, m), 3.50–3.58 (1H, m), 3.83–3.90 (5H, m), 4.11–4.19 (1H, m), 4.26–4.30 (2H,

70

m), 4.42 (3H, s), 4.73–4.75 (1H, m), 6.70–6.73 (1H, m), 7.01 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.22–7.26 (2H, m)。

(12) エチル 4-クロロ-1-メチル-7-[2-(2-テトラヒドロピラニル)オキシエトキシ]-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.42 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.52–1.85 (6H, m), 3.51–3.56 (1H, m), 3.81–3.91 (2H, m), 4.10–4.17 (1H, m), 4.23–4.27 (2H, m), 4.33–4.40 (5H, m), 4.72–4.73 (1H, m), 6.61 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.30 (1H, s)。

【0127】(13) エチル 4-クロロ-7-(2:3-イソプロピリデンジオキシプロポキシ)-1-メチル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.39–1.47 (9H, m), 3.91–3.99 (1H, m), 4.06–4.23 (3H, m), 4.33–4.41 (5H, m), 4.51–4.63 (1H, m), 6.60 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.31 (1H, s)。

(14) エチル 4-クロロ-1-メチル-7-[4-(2-テトラヒドロピラニル)オキシプロポキシ]-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.39–1.44 (3H, m), 1.52–1.85 (8H, m), 1.87–2.04 (2H, m), 3.44–3.55 (2H, m), 3.79–3.91 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.33–4.41 (5H, m), 4.58–4.61 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.30 (1H, s)。

【0128】参考例16

エチル 4-カルボキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

a) エチル 4-ヒドロキシメチル-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 1-メチル-4-(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチル-2-インドールカルボキシラート (4.00g, 12.6mmol) を2N塩酸 (20ml) /テトラヒドロフラン (60ml) の混合溶媒に溶かし、50℃にて1時間撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ、水層を酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することによりエチル 4-ヒドロキシメチル-1-メチル-インドールカルボキシラート (2.90g, 99%) を得た。

b) エチル 4-カルボキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 4-ヒドロキシメチル-1-メチル-インドー

(37)

特開平 8-208602

71

ルカルボキシラート (0.70 g, 3.00mmol) をアセトン (30 ml) に溶かし、この溶液中に室温にてジョーンズ試薬 (酸化クロム (VI) (26.7 g) を濃硫酸 (23 ml) / 水 (40 ml) に溶かし、全体を 100 ml に水で薄めて調製した試薬) 3.3 ml を滴下し、さらに室温にて 1 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、水層をクロロホルムで抽出 (3 回) し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、エチル 4-カルボキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.38 g, 5.1.2%) を得た。

$^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.34-1.40 (3H, m), 4.08 (3H, s), 4.35 (2H, dd, $J=7.3, 14.2\text{Hz}$), 7.41-7.47 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.82-7.89 (2H, m), 12.7 (0.5H, br-s)。

【0129】参考例 17

エチル 6-ベンジルオキシ-4-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

a) 4-ベンジルオキシ-2-メチル安息香酸の合成
5-ベンジルオキシ-2-プロモトルエン (5.00g, 18.9mmol)、金属マグネシウム (0.46g, 18.9mmol)、触媒量のヨウ素及びテトラヒドロフラン (20ml) の混合物を 2 時間加熱還流した。次に反応液を -50℃まで冷却してから、二酸化炭素を 30 分間バブリングした。反応温度を室温まで上昇させ、さらに室温にて 2 時間攪拌した。次に、反応液を 1N 塩酸水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (2 回) し、抽出液を水で洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、4-ベンジルオキシ-2-メチル安息香酸 (1.40 g) を得た。

b) メチル 4-ベンジルオキシ-2-メチルベンゾエートの合成
4-ベンジルオキシ-2-メチル安息香酸 (1.40g, 5.78mmol)、塩化チオニル (1.37g, 11.6mmol) 及びメタノール (50ml) を用い、参考例 6 に準じて反応を行ない、メチル 4-ベンジルオキシ-2-メチルベンゾエート (0.77g) を得た。

c) 4-ベンジルオキシ-2-メチルベンジルアルコールの合成

水素化アルミニウムリチウム (0.11g, 2.93mmol) のテトラヒドロフラン (20ml) 懸濁液を 0℃に冷却し、この懸濁液中にメチル 4-ベンジルオキシ-2-メチルベンゾエート (0.75g, 2.93mmol) の THF (20ml) 溶液を 0℃にて滴下した。反応液を 0℃にて 2 時間攪拌した後、常法による後処理を行なうことによって 4-ベンジルオキシ-2-メチルベンジルアルコール (0.66g) を得た。

【0130】d) 4-ベンジルオキシ-2-メチルベン

72

ズアルデヒドの合成

4-ベンジルオキシ-2-メチルベンジルアルコール (0.70g, 3.07mmol)、二酸化マンガン (2.67g, 30.7mmol)、メタノール (0.5ml) 及びクロロホルム (20ml) の混合物を室温にて 1 時間攪拌した。次に不溶物を濾去して得られた濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、4-ベンジルオキシ-2-メチルベンズアルデヒド (0.60g) を得た。

10 e) エチル 3-(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)-2-アジプロベノエートの合成

4-ベンジルオキシ-2-メチルベンズアルデヒド (2.80g, 12.4mmol)、エチルアジドアセテート (6.39g, 49.5mmol)、ナトリウムエトキシド (3.37g, 49.5mmol) 及びエタノール (50ml) を用い、参考例 13 の a) に準じて反応を行ない、エチル 3-(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)-2-アジプロベノエート (3.24g) を得た。

20 f) エチル 6-ベンジルオキシ-4-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 3-(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)-2-アジプロベノエート (3.22g) 及びトルエン (100ml) を用い、参考例 13 の b) に準じて反応を行ない、エチル 6-ベンジルオキシ-4-メチル-2-インドールカルボキシラート (2.66g) を得た。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.38-1.43 (3H, m), 2.51 (3H, s), 4.38 (2H, dd, $J=6.9, 14.2\text{Hz}$), 5.09 (2H, s), 6.72 (2H, s), 7.19 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.29-7.46 (5H, m), 8.71 (1H, br-s)。

30 【0131】参考例 17 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す化合物を合成した。

(1) エチル 6-ベンジルオキシ-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3) δ ; 1.39-1.44 (3H, m), 4.37-4.45 (2H, m), 5.14 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.23-7.24 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.35-7.47 (5H, m), 8.92 (1H, br-s)。

【0132】参考例 18

エチル 4-クロロ-6-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

40 a) エチル 6-ベンジルオキシ-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 6-ベンジルオキシ-4-クロロ-2-インドールカルボキシラート (3.70 g, 11.2mmol) を 60% 水素化ナトリウム (0.45 g, 11.2mmol) とジメチルホルムアミド (70 ml) の懸濁液に加え、室温にて攪拌し、ほぼ透明な溶液となった後、室温下、ヨウ化メチル (3.18 g, 22.4mmol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を滴下し、室温にて 5 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (3 回) し、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して

(38)

特開平 8-208602

73

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 6-ベンジルオキシ-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (3.72 g, 96.4%) を得た。

b) エチル 4-クロロ-6-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 6-ベンジルオキシ-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (2.20 g, 6.40 mmol) をテトラヒドロフラン (60 ml) に溶かし、その後 10%パラジウム/炭素 (0.3 g) を加えた後、常温、常圧で接触還元した。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 4-クロロ-6-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (1.50 g, 92.4%) を得た。

$^1\text{Hnmr}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1.38~1.44 (3H, m), 3.98 (3H, s), 4.33~4.40 (2H, m), 5.07 (1H, s), 6.67 (1H, t, $J=0.99\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=1.98\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=0.99\text{Hz}$)

【0133】参考例 19

エチル 4-クロロ-7-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

a) エチル 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-2-インドールカルボキシラート (8.00 g, 24.3 mmol)、60%水素化ナトリウム (0.97 g, 24.3 mmol)、ヨウ化メチル (10.3 g, 72.8 mmol) 及びジメチルホルムアミド (200 ml) を用い、参考例 18 a) の方法に準じて反応を行うことにより、エチル 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (7.71 g, 92.4%) を得た。

b) エチル 4-クロロ-7-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (7.71 g, 22.4 mmol)、10%パラジウム/炭素 (0.50 g) 及びテトラヒドロフラン (150 ml) を用い、参考例 18 b) の方法に準じて反応を行うことにより、エチル 4-クロロ-7-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (4.70 g, 82.6%) を得た。

$^1\text{Hnmr}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1.40~1.45 (3H, m), 4.34~4.42 (5H, m), 5.20 (1H, s), 6.50 (1H, d, $J=7.92\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=7.92\text{Hz}$), 7.31 (1H, s)

【0134】参考例 20

エチル 7-ヒドロキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートの合成

a) 4-ブロモ-3-メチル-2-ニトロフェノールの合成

4-ブロモ-3-メチルフェノール (10.0 g, 53.5 mmol)、酢酸 (50 ml) 及び水 (10 ml) の混合物を 0~

74

5℃に冷却下攪拌し、この混合物中に 70%硝酸 (3.71 g, 58.8 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温にて約 1 時間攪拌してから反応液を氷水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出 (3 回) し、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、4-ブロモ-3-メチル-2-ニトロフェノール (1.70 g, 13.7%) を得た。

b) 3-ベンジルオキシ-6-ブロモ-2-ニトロトルエンの合成

4-ブロモ-3-メチル-2-ニトロフェノール (6.30 g, 27.2 mmol)、臭化ベンジル (5.11 g, 29.9 mmol)、炭酸カリウム (8.26 g, 59.7 mmol) 及びアセトン (150 ml) を用い、参考例 12 a) の方法に準じて反応を行うことにより、3-ベンジルオキシ-6-ブロモ-2-ニトロトルエン (5.10 g, 58.3%) を得た。

c) 3-ベンジルオキシ-6-トリフルオロメチル-2-ニトロトルエンの合成

3-ベンジルオキシ-6-ブロモ-2-ニトロトルエン (1.50 g, 4.66 mmol)、トリフルオロ酢酸ナトリウム (6.33 g, 46.6 mmol)、ヨウ化銅 (I) (4.43 g, 23.3 mmol) 及び N-メチルピロリドン (80 ml) の混合物を 160℃にて 7 時間加熱攪拌した。次に反応溶媒を減圧留去して得られた残渣中に酢酸エチルを加え、つづいて不溶物を濾去した。濾液を水洗 (2 回)、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、3-ベンジルオキシ-6-トリフルオロメチル-2-ニトロトルエン (0.70 g, 48.3%) を得た。

【0135】d) (3-ベンジルオキシ-6-トリフルオロメチル-2-ニトロフェニル) ビルビン酸エチルの合成

3-ベンジルオキシ-6-トリフルオロメチル-2-ニトロトルエン (14.6 g, 46.9 mmol)、シュウ酸ジエチル (13.7 g, 93.8 mmol)、カリウムエトキシド (7.90 g, 93.8 mmol) 及びジエチルエーテル (300 ml) を用い、参考例 12 b) の方法に準じて反応を行うことにより、(3-ベンジルオキシ-6-トリフルオロメチル-2-ニトロフェニル) ビルビン酸エチル (10.9 g, 56.9%) を得た。

e) エチル 7-ベンジルオキシ-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートの合成

(3-ベンジルオキシ-6-トリフルオロメチル-2-ニトロフェニル) ビルビン酸エチル (10.9 g, 26.7 mmol)、20%三塩化チタン水溶液 (165 g, 213 mmol) 及びエタノール (100 ml) を用い、参考例 12 c) の方法に準じて反応を行うことにより、エチル 7-ベンジルオキシ-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (8.00 g, 82.6%) を得た。

$^1\text{Hnmr}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1.40~1.45 (3H, m), 4.38~4.46 (2

(39)

特開平 8-208602

75

H, m), 5.26(2H, s), 6.79(1H, d, J=7.59Hz), 7.32~7.49 (7H, m), 9.25(1H, br-s)

f) エチル 7-ベンジルオキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 7-ベンジルオキシ-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (8.00 g, 22.0mmol)、60%水素化ナトリウム (0.88 g, 22.0mmol)、ヨウ化メチル (6.25 g, 44.0mmol) 及びジメチルホルムアミド (150 ml) を用い、参考例 18 a) の方法に準じて反応を行うことにより、エチル 7-ベンジルオキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (7.40 g, 89.1%) を得た。

【0136】g) エチル 7-ヒドロキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 7-ベンジルオキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (6.50 g, 17.2mmol)、10%パラジウム/炭素 (1.0 g) 及びエタノール (150 ml)、酢酸エチル (50 ml) を用い、参考例 18 b) の方法に準じて反応を行うことにより、エチル 7-ヒドロキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (4.95 g, 97.0%) を得た。

¹Hnmr(CDCl₃) δ; 1.39~1.45(3H, m), 4.33~4.41(2H, m), 4.43(3H, s), 6.69(1H, dd, J=0.66, 7.92Hz), 7.20(1H, dd, J=0.99, 7.92Hz), 7.31~7.33(1H, m), 9.69(1H, br-s)

【0137】参考例 21

エチル 1, 4-ジメチル-7-ヒドロキシ-2-インドールカルボキシラートの合成

a) 3, 4-ジメチル-2-ニトロフェノールの合成
3, 4-ジメチルフェノール (15.7 g, 129mmol)、酢酸 (130 ml)、水 (8 ml) 及び 70%硝酸 (12.2 g, 135mmol) を用い、参考例 20 a) の方法に準じて反応を行うことにより、3, 4-ジメチル-2-ニトロフェノール (7.01 g, 26.0%) を得た。

b) エチル 7-ベンジルオキシ-4-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

3, 4-ジメチル-2-ニトロフェノール (7.01 g, 41.9mmol) を出発物質に用い、参考例 12 a) ~ c) の方法に準じて反応を行うことにより、エチル 7-ベンジルオキシ-4-メチル-2-インドールカルボキシラート (3.68 g) を得た。

¹Hnmr(CDCl₃) δ; 1.39~1.44(3H, m), 2.49(3H, s), 4.40(2H, dd, J=7.26, 14.19Hz), 5.18(2H, s), 6.69(1H, d, J=7.92Hz), 6.78~6.82(1H, m), 7.22(1H, J=2.31Hz), 7.33~7.50(5H, m), 9.05(1H, br-s)

c) エチル 1, 4-ジメチル-7-ヒドロキシ-2-インドールカルボキシラートの合成

76

エチル 7-ベンジルオキシ-4-メチル-2-インドールカルボキシラート (4.30 g, 13.9mmol) を出発物質に用い、参考例 19 a) ~ b) の方法に準じて反応を行うことにより、エチル 1, 4-ジメチル-7-ヒドロキシ-2-インドールカルボキシラート (2.95 g) を得た。

¹Hnmr(CDCl₃) δ; 1.39~1.44(3H, m), 2.45(3H, m), 4.33~4.41(5H, m), 4.76(1H, s), 6.49(1H, d, J=7.59Hz), 6.65~6.69(1H, m), 7.26(1H, s)

【0138】参考例 22

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ベンジルクロライドの合成

a) 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ベンゾイックアシッドの合成

水酸化ナトリウム (2.65 g, 66.2mmol)、1, 4-ジオキサン (50 ml) 及び水 (50 ml) の混合物中に 4-(アミノメチル) ベンゾイックアシッド (5.00 g, 33.1mmol) を加え、つづいてジ-tert-ブチルジカルボナート (10.8 g, 49.6mmol) の 1, 4-ジオキサン (10 ml) 溶液を滴下した。反応液を室温にて 2 時間攪拌してから氷水中に注ぎ、10%塩酸にて弱酸性 (pH=5~6) とした。析出した結晶を濾取し、減圧下にて乾燥することにより、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ベンゾイックアシッド (7.90 g, 95.1%) を得た。

b) メチル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ベンゾエートの合成

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ベンゾイックアシッド (16.2 g, 64.5mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (13.6 g, 70.9mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (1.00 g) 及びメタノール (200 ml) の混合物を室温にて 4 時間攪拌した。減圧下にてメタノールを留去して得られた残渣中に氷水を加え、酢酸エチルで抽出 (2 回) し、抽出液を 10%クエン酸水溶液で洗浄、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥してから、溶媒を減圧留去することにより、メチル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ベンゾエート (14.3 g, 83.6%) を得た。

【0139】c) 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ベンジルアルコールの合成

水素化リチウムアルミニウム (1.40 g, 36.8mmol) のテトラヒドロフラン (150 ml) 懸濁液を 0℃にて攪拌した。この懸濁液中に、メチル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ベンゾエート (13.0 g, 49.0mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液をゆっくりと滴下した。滴下終了後、反応液を 2 時間加熱還流し、つづいて 0℃まで冷却してから、50%テトラヒドロフラン水溶液 (20 ml) を滴下し、次に酢酸エチル (100

(40)

特開平 8-208602

77

ml)を加えた。不溶物を濾去して得られた濾液を減圧濃縮し、この濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)ベンジルアルコール(8.80 g, 75.7%)を得た。

d) 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)ベンジルクロライドの合成

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)ベンジルアルコール(8.80 g, 37.1mmol)、四塩化炭素(120 ml)及びジメチルホルムアミド(50 ml)の混合物を室温にて攪拌した。この溶液中にトリフェニルホスフィン(12.2 g, 44.5mmol)を少量ずつ加えてから、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣中に氷水を加え、酢酸エチルで抽出(2回)し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥してから、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)ベンジルアルコール(7.50 g, 79.1%)を得た。

$^1\text{Hnmr}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1.46(9H, s), 4.31(2H, d, $J=5.94\text{Hz}$), 4.57(2H, s), 4.85(1H, br-s), 7.27(2H, d, $J=7.26\text{Hz}$), 7.35(2H, d, $J=7.25$)

【0140】

【実施例】

実施例1

1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

ナトリウムメトキシド(4.85 g, 89.8 mmol)のメタノール溶液(70 ml)中に、グアニジン・塩酸塩(8.58 g, 89.8 mmol)を加え、室温にて30分攪拌後、析出した食塩を濾去して得られた溶液中に、メチル 1-メチル-2-インドールカルボキシラート(1.70 g, 8.97 mmol)を加え、続いてメタノールを減圧留去した。得られた残渣を130℃にて5分間加熱してから室温にて1時間放置後、反応液中に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出(3回)し、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、目的の1-メチル-2-インドロイルグアニジンを得た。これをクロロホルムに溶かし、塩化水素/エーテルにて塩酸塩化することにより、1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩(0.70 g, 30.8%)を得た。

mp 250℃以上。 $^1\text{Hnmr}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ; 4.04(3H, s), 7.12-7.21(1H, m), 7.31-7.44(1H, m), 7.61(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.89(1H, s), 8.5(2H, br-s), 8.7(2H, br-s), 11.9(1H, br-s).

【0141】実施例2

78

1-メチル-5-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

メチル 1-メチル-5-インドールカルボキシラート(1.00 g, 5.29 mmol)、グアニジン・塩酸塩(5.05 g, 52.9 mmol)およびナトリウムメトキシド(2.85 g, 52.9 mmol)のメタノール溶液(50 ml)より、実施例1の方法に準じて反応を行ない、1-メチル-5-インドロイルグアニジン・塩酸塩(0.92 g, 68.9%)を得た。

mp 260℃以上。 $^1\text{Hnmr}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ; 3.86(3H, s), 6.62-6.64(1H, m), 7.50(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.91-7.95(1H, m), 8.44(2H, br-s), 8.47(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.7(2H, br-s), 11.7(1H, br-s).

実施例3

1-メチル-3-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

メチル 1-メチル-3-インドールカルボキシラート(1.00 g, 5.29 mmol)、グアニジン・塩酸塩(5.05 g, 52.9 mmol)およびナトリウムメトキシド(2.85 g, 52.9 mmol)のメタノール溶液(50 ml)より、実施例1の方法に準じて反応を行ない、1-メチル-3-インドロイルグアニジン・塩酸塩(0.48g, 35.9%)を得た。

mp 252-253℃。 $^1\text{Hnmr}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ; 3.91(3H, s), 7.25-7.37(2H, m), 7.58-7.61(1H, m), 8.15(1H, dd, $J=1.3, 6.6\text{Hz}$), 8.3(2H, br-s), 8.6(2H, br-s), 8.78(1H, s), 11.8(1H, br-s).

【0142】実施例4

1-メチル-4-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

メチル 1-メチル-4-インドールカルボキシラート(0.85 g, 4.49 mmol)、グアニジン・塩酸塩(4.29g, 44.9 mmol)およびナトリウムメトキシド(2.43 g, 44.9 mmol)のメタノール溶液(50 ml)より、実施例1の方法に準じて反応を行ない、1-メチル-4-インドロイルグアニジン・塩酸塩(0.75g, 66.1%)を得た。

mp 186-187℃。 $^1\text{Hnmr}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ; 3.88(3H, s), 6.97(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.92-7.35(1H, m), 7.56(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.5(2H, br-s), 8.7(2H, br-s), 11.7(1H, br-s).

実施例5

4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

メチル 4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート(2.00 g, 8.94 mmol)、グアニジン・塩酸塩(8.54g, 89.4 mmol)およびナトリウムメトキシド(4.83g, 89.4 mmol)のメタノール溶液(50 ml)より、実施例1の方法に準じて反応を行ない、4-クロロ

(41)

特開平 8-208602

79

80

1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩
(1.06g, 41.3%)を得た。

mp 288-290°C. ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ;
4.05(3H, s), 7.24(1H, d, J=7.6Hz), 7.35-7.41(1H,
m), 7.62(1H, d, J=8.6Hz), 7.98(1H, s), 8.56(2H, br-
s), 8.63(2H, br-s), 12.0(1H, br-s).

【0143】実施例1の方法に準じて反応を行ない、以
下の実施例6~81の化合物を合成した。

実施例6

5-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン 10
・塩酸塩

収率: 43.6 %. mp 281-282 °C. ¹Hnmr (DMSO
-d₆) δ ; 4.03(3H, s), 7.39(1H, dd, J=2.0, 8.
9Hz), 7.67(1H, d, J=8.9Hz), 7.77(1H, s), 7.81(1H,
d, J=1.7Hz), 8.5(2H, br-s), 8.6(2H, br-s), 11.9(1
H, br-s).

実施例7

6-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
・塩酸塩

収率: 59.6 %. mp 290-294 °C. ¹Hnmr (DMSO 20
-d₆) δ ; 4.02(3H, s), 7.17(1H, dd, J=2.0, 8.
6Hz), 7.74-7.77(2H, m), 7.84(1H, s), 8.5(2H, br-s),
8.6(2H, br-s), 11.9(1H, br-s).

実施例8

7-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン
・塩酸塩

収率: 56.5 %. mp 243-244 °C. ¹Hnmr (DMSO
-d₆) δ ; 4.33(3H, s), 7.11-7.17(1H, m), 7.41
(1H, d, J=7.6Hz), 7.71(1H, d, J=7.9Hz), 7.81(1H,
s), 8.5(2H, br-s), 8.6(2H, br-s), 12.0(1H, br-s). 30

実施例9

1, 4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸
塩

収率: 32.5 %. mp 279-280 °C. ¹Hnmr (DMSO
-d₆) δ ; 2.53(3H, s), 4.02(3H, s), 6.96(1H,
d, J=6.9Hz), 7.26-7.32(1H, m), 7.41(1H, d, J=8.3H
z), 7.99(1H, s), 8.5(2H, br-s), 8.7(2H, br-s), 11.
9(1H, br-s).

【0144】実施例10

1, 5-ジメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸 40
塩

収率: 30.5 %. mp 281-282 °C. ¹Hnmr (DMSO
-d₆) δ ; 2.41(3H, s), 4.00(3H, s), 7.23(1H,
d, J=8.9Hz), 7.48-7.51(2H, m), 7.79(1H, s), 8.5(2H,
br-s), 8.7(2H, br-s), 11.9(1H, br-s).

実施例11

1, 6-ジメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸
塩

収率: 63.1 %. mp 267-269 °C. ¹Hnmr (DMSO
-d₆) δ ; 2.47(3H, s), 3.99(3H, s), 7.02(1H, 50

d, J=8.3Hz), 7.41(1H, s), 7.61-8.00(2H, m), 8.4(2H,
br-s), 8.5(2H, br-s), 11.6(1H, br-s).

実施例12

1, 7-ジメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸
塩

収率: 27.3 %. mp 271-273 °C. ¹Hnmr (DMSO
-d₆) δ ; 2.78(3H, s), 4.25(3H, s), 6.99-7.11
(2H, m), 7.53(1H, d, J=7.6Hz), 7.70(1H, s), 8.4(2H,
br-s), 8.6(2H, br-s), 11.8(1H, br-s).

実施例13

5-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジ
ン・塩酸塩

収率: 50.1 %. mp 235-236 °C. ¹Hnmr (DMSO
-d₆) δ ; 3.80(3H, s), 4.01(3H, s), 7.03-7.07
(1H, m), 7.16(1H, d, J=2.3Hz), 7.52(1H, d, J=8.9H
z), 7.75(1H, s), 8.4(2H, br-s), 8.7(2H, br-s), 11.
8(1H, br-s).

【0145】実施例14

1-メチル-6-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 62.1 %. mp 297-298 °C. ¹Hnmr (DMSO
-d₆) δ ; 3.94(3H, s), 6.55(1H, dd, J=0.7, 3.
0Hz), 7.61(1H, d, J=3.0Hz), 7.67-7.78(2H, m), 8.4
(2H, br-s), 8.6(1H, s), 8.9(2H, br-s), 12.0(1H, br-
s).

実施例15

1-ベンジル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 54.9 %. mp 228-229 °C. ¹Hnmr (DMSO
-d₆) δ ; 5.86(2H, s), 7.03(2H, d, J=6.6Hz),
7.17-7.39(4H, m), 7.57(1H, d, J=8.3Hz), 7.78(1H,
d, J=7.9Hz), 7.98(1H, s), 8.4(2H, br-s), 8.6(2H, b
r-s), 11.9(1H, br-s).

実施例16

1-ベンジル-3-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 66.2 %. mp 252-253 °C. ¹Hnmr (DMSO
-d₆) δ ; 5.53(2H, s), 7.23-7.37(7H, m), 7.62
-7.66(1H, m), 8.15-8.18(1H, m), 8.3(2H, br-s), 8.6
(2H, br-s), 8.95(1H, s), 11.8(1H, br-s).

実施例17

1-イソプロピル-3-インドロイルグアニジン・塩酸
塩

収率: 49.7 %. mp 221-223 °C. ¹Hnmr (DMSO
-d₆) δ ; 1.51(6H, d, J=6.6Hz), 4.85-4.90(1H,
m), 7.24-7.34(2H, m), 7.67(1H, d, J=7.6Hz), 8.14-
8.17(1H, m), 8.3(2H, br-s), 8.6(2H, br-s), 9.12(1
H, s), 11.9(1H, br-s).

実施例18

2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 61.9 %. mp 192-194 °C. ¹Hnmr (DMSO
-d₆) δ ; 7.09-7.14(1H, m), 7.28-7.34(1H, m),
7.49(1H, d, J=8.3Hz), 7.71(1H, d, J=8.3Hz), 8.5(2

(42)

特開平 8-208602

81

H, br-s), 8.7(2H, br-s), 12.06(1H, br-s), 12.13(1H, br-s)..

【0146】実施例 19

3-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 42.2 %. mp 287 °C. ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 7.20-7.29(2H, m), 7.53(1H, dd, J=1.7, 6.6Hz), 8.12-8.16(1H, m), 8.3(2H, br-s), 8.7(2H, br-s), 8.83(1H, d, J=3.3Hz), 11.8(1H, br-s), 12.2(1H, br-s).

実施例 20

5-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 55.9 %. mp 219-222 °C. ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 6.61-6.63(1H, m), 7.50-7.56(2H, m), 7.85-7.89(1H, m), 8.45(2H, br-s), 8.49(1H, d, J=1.7Hz), 8.75(2H, br-s), 11.6(1H, br-s), 11.7(1H, br-s).

実施例 21

1-イソプロピル-5-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 72.5 %. mp 219 °C. ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.48(6H, d, J=6.6Hz), 4.81-4.88(1H, m), 6.67(1H, d, J=3.3Hz), 7.68-7.71(2H, m), 7.89-7.93(1H, m), 8.3-8.6(3H, m), 8.7(2H, br-s), 11.7(1H, br-s).

実施例 22

4-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 54.5 %. mp 281-282 °C. ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.93(3H, s), 4.01(3H, s), 6.62(1H, d, J=7.9Hz), 7.16(1H, d, J=8.6Hz), 7.30-7.36(1H, m), 7.83(1H, s), 8.5(2H, br-s), 8.6(2H, br-s), 11.7(1H, br-s).

【0147】実施例 23

6-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 75.5 %. mp 272 °C. ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.87(3H, s), 4.00(3H, s), 6.81(1H, dd, J=2.0, 8.9Hz), 7.05(1H, d, J=2.0Hz), 7.59(1H, d, J=8.9Hz), 7.84(1H, s), 8.4(2H, br-s), 8.7(2H, br-s), 11.8(1H, br-s).

実施例 24

1-メチル-4-ニトロ-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 97.7 %. mp 292-293 °C. ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 4.14(3H, s), 7.59-7.65(1H, m), 8.16(1H, m), 8.20-8.28(2H, m), 8.5(4H, br-s), 11.8(1H, br-s).

実施例 25

1-メチル-6-ニトロ-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

82

収率: 68.4 %. mp 279-283 °C. ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 4.15(3H, s), 7.89(1H, s), 7.95-8.03(2H, m), 8.51-8.66(5H, m), 12.1(1H, br-s).

実施例 26

1-メチル-7-ニトロ-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 66.8 %. mp 268-270 °C. ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.83(3H, s), 7.36(1H, t, J=7.9Hz), 7.98(1H, s), 8.06(1H, dd, J=1.0, 7.9Hz), 8.19(1H, dd, J=1.0, 7.9Hz), 8.44-8.74(4H, m), 12.2(1H, br-s).

【0148】実施例 27

1-メチル-5-ニトロ-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 73.6 %. mp 294-295 °C. ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 4.09(3H, s), 7.86-7.91(2H, m), 8.23(1H, dd, J=2.3, 9.2Hz), 8.49(4H, br-s), 8.83(1H, d, J=2.3Hz), 11.9(1H, br-s).

実施例 28

1-メチル-7-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 37.4% mp 203-204 °C. ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.78(3H, s), 6.60(1H, d, J=3.3Hz), 7.16(1H, t, J=7.6Hz), 7.44(1H, d, J=3.0Hz), 7.53(1H, d, J=7.6Hz), 7.85(1H, d, J=7.9Hz), 8.44(2H, br-s), 8.52(2H, br-s), 11.90(1H, br-s).

実施例 29

1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 57.8% mp 283-285 °C. ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 4.10(3H, s), 7.52-7.58(2H, m), 7.91(1H, s), 7.98-8.01(1H, m), 8.4-8.8(4H, m), 11.99(1H, br-s).

実施例 30

5-フルオロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 60.8% mp 278-281 °C. ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 4.03(3H, s), 7.25-7.33(1H, m), 7.54(1H, dd, J=2.3, 9.6Hz), 7.69(1H, dd, J=4.6, 9.2Hz), 7.82(1H, s), 8.51(2H, br-s), 8.69(2H, br-s), 11.98(1H, br-s).

【0149】実施例 31

5-エトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 30.9% mp 234-236 °C. ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.35(3H, t, J=6.9Hz), 3.99(3H, s), 4.05(2H, dd, J=6.9, 14.2

(43)

特開平8-208602

83

Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.3, 9.2 Hz), 7.16 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.54 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.73 (1H, s), 8.42 (2H, br-s), 8.65 (2H, br-s), 11.81 (1H, br-s)。

実施例32

5-ベンジルオキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 45.2% mp 249-251°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.99 (3H, s), 5.14 (2H, s), 7.12-7.16 (1H, m), 7.28-7.58 (7H, m), 7.67 (1H, s), 8.28-8.68 (4H, m), 11.71 (1H, br-s)。

実施例33

1-メチル-6-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 44.4% mp 255-257°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 4.11 (3H, s), 7.44 (1H, d, J=1.3, 8.6 Hz), 7.97 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.10 (1H, s), 8.48 (2H, br-s), 8.63 (2H, br-s), 12.03 (1H, br-s)。

実施例34

7-ベンジルオキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 53.5% mp 221-222°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 4.27 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.97-7.08 (2H, m), 7.27-7.56 (5H, m), 7.72 (1H, s), 8.43 (2H, br-s), 8.60 (2H, br-s), 11.80 (1H, br-s)。

【0150】実施例35

1-(2-ナフチルメチル)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 56.4% mp 254-255°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 6.02 (2H, s), 7.17-7.27 (2H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.43-7.48 (3H, m), 7.60 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.73-7.86 (4H, m), 8.07 (1H, s), 8.43 (2H, br-s), 8.67 (2H, br-s), 12.04 (1H, br-s)。

実施例36

1-(2-フェニルエチル)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 55.1% mp 262-264°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.97-3.03 (2H, m), 4.73-4.79 (2H, m), 7.13-7.24 (6H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.73 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.84 (1H, s), 8.43 (2H, br-s), 8.62 (2H, br-s), 11.78 (1H, br-s)。

実施例37

84

1-(4-プロモベンジル)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 53.3% mp 260-263°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 5.82 (2H, s), 6.99 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.17-7.23 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.47 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.79 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.06 (1H, s), 8.47 (2H, br-s), 8.69 (2H, br-s), 12.07 (1H, br-s)。

【0151】実施例38

1-(4-ニトロベンジル)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 42.7% mp 245-247°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 5.98 (2H, s), 7.20-7.27 (3H, m), 7.39 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.56 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.05 (1H, s), 8.16 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.41 (2H, br-s), 8.61 (2H, br-s), 12.02 (1H, br-s)。

実施例39

1-(4-メトキシベンジル)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 54.8% mp 239-240°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.68 (3H, s), 5.78 (2H, s), 6.82 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.18 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.77 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.92 (1H, s), 8.43 (2H, br-s), 8.60 (2H, br-s), 11.89 (1H, br-s)。

実施例40

1-(3-フェニルプロピル)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 39.0% mp 147-148°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.97-2.13 (2H, m), 5.62 (2H, t, J=8.0 Hz), 4.59 (2H, t, J=7.0 Hz), 7.11-7.34 (6H, m), 7.40 (1H, dt, J=1.0, 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.81 (1H, s), 8.25-8.70 (4H, m), 11.75 (1H, br-s)。

【0152】実施例41

1-(4-フェニルブチル)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 51.0% mp 154-155°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.43-1.65 (2H, m), 1.65-1.68 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=8.0 Hz), 4.58 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.03-7.32 (6H, m), 7.39 (1H, dt, J=1.0, 8.0 Hz), 7.63

(44)

特開平8-208602

85

(1H, d, J=8.0 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.92 (1H, s), 8.20-9.00 (4H, m), 11.95 (1H, br-s)。

実施例42

1-イソプロピル-6-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 37.7% mp 218-220℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.51 (6H, d, J=6.6 Hz), 4.92-5.02 (1H, m), 6.59 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.66-7.81 (3H, m), 8.41 (2H, br-s), 8.66 (1H, s), 8.86 (2H, br-s), 12.04 (1H, br-s)。

実施例43

1-ベンジル-6-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 44.5% mp 227-228℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 5.57 (2H, s), 6.62 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.24-7.32 (5H, m), 7.69-7.79 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.43 (2H, br-s), 8.71 (1H, s), 8.86 (2H, br-s), 12.06 (1H, br-s)。

【0153】実施例44

1-イソプロピル-4-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 49.0% mp 95-97℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.48 (6H, d, J=6.6 Hz), 4.87 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.26-7.31 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.54 (2H, br-s), 8.83 (2H, br-s), 11.85 (1H, br-s)。

実施例45

1-ベンジル-4-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 42.6% mp 203-205℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 5.52 (2H, s), 7.03 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.17-7.32 (6H, m), 7.74 (1H, t, J=1.7 Hz), 7.84 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.98 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.48 (2H, br-s), 8.77 (2H, br-s), 11.79 (1H, br-s)。

実施例46

4-ベンジルオキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 57.6% mp 260℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 4.01 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.75 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.30-7.54 (6H, m), 7.75 (1H, s), 8.40 (4H, br-s), 11.41 (1H, br-s)。

実施例47

1, 3-ジメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸

86

塩

収率: 55.5% mp 228-229℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.56 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.12-7.18 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.53 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.69 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.61-8.68 (4H, m), 11.67 (1H, br-s)。

【0154】実施例48

1-メチル-7-フェニル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 58.9% mp 265-267℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 4.07 (3H, s), 7.27 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.41-7.75 (7H, m), 7.89 (1H, s), 8.50 (4H, br-s), 11.77 (1H, br-s)。

実施例49

4-アセチル-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 45.4% mp 288-289℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.71 (3H, s), 4.07 (3H, s), 7.50-7.56 (1H, m), 7.91-7.97 (2H, m), 8.25 (1H, s), 8.53 (4H, br-s), 11.71 (1H, br-s)。

実施例50

6-ベンジルオキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 42.7% mp 269-270℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.99 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=10.6 Hz), 7.22 (1H, s), 7.35-7.58 (6H, m), 7.62-7.67 (1H, m), 8.4 (4H, br-s), 11.35 (1H, br-s)。

実施例51

4-エトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 69.8% mp 262-263℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.42 (3H, t, J=6.9 Hz), 3.99 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.62 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.77 (1H, s), 8.51 (4H, br-s), 11.60 (1H, br-s)。

【0155】実施例52

1-(2-カルバモイルエチル)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 30.0% mp 285-286℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.55 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.74 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.85 (1H, br-s), 7.17 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.33 (1H, br-s), 7.39 (1H, ddd, J=1.0, 7.3, 7.

(45)

特開平8-208602

87

8 Hz), 7.70 (2H, dd, J=8.4, 17.7 Hz), 7.82 (1H, s), 8.46 (2H, br-s), 8.64 (2H, br-s), 11.85 (1H, br-s)。

実施例53

1-プロピル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 53.2% mp 218-219°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 0.85 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.66-1.77 (2H, m), 4.51 (2H, dd, J=6.9, 7.6 Hz), 7.10-7.23 (1H, m), 7.32-7.45 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.73 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.97 (1H, s), 8.52 (2H, br-s), 8.77 (2H, br-s), 12.01 (1H, br-s)。

実施例54

1-(2-メトキシエチル)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 15.0% mp 174-176°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.16 (3H, s), 3.63 (2H, t, J=5.3 Hz), 4.72 (2H, t, J=5.3 Hz), 7.11-7.22 (1H, m), 7.31-7.44 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.72 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.89 (1H, s), 8.49 (2H, br-s), 8.70 (2H, br-s), 11.96 (1H, br-s)。

【0156】実施例55

4-フルオロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 53.1% mp 281-282°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 4.04 (3H, s), 6.97 (1H, d, J=7.6, 10.2 Hz), 7.35-7.43 (1H, m), 7.50 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.89 (1H, s), 8.48-8.60 (4H, m), 11.92 (1H, br-s)。

実施例56

4-ブロモ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 58.2% mp 306-307°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 4.04 (3H, s), 7.30-7.36 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.69 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.78 (1H, s), 8.56 (4H, br-s), 11.91 (1H, br-s)。

実施例57

4-イソプロキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 58.1% mp 245-247°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.05 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.06-2.16 (1H, m), 3.90 (2H, d, J=6.3 Hz), 3.99 (3H, s), 6.61 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.51 (4H, br-s), 11.65 (1H, br-s)。

88

実施例58

4-イソプロキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 62.3% mp 269-270°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.35 (6H, d, J=5.9 Hz), 3.99 (3H, s), 4.75-4.84 (1H, m), 6.65 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.75 (1H, s), 8.53 (4H, br-s), 11.59 (1H, br-s)。

【0157】実施例59

1-メチル-7-(2-フェニルエトキシ)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 24.3% mp 155-156°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.21 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.13 (3H, s), 4.43 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.95 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.08 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.25-7.44 (6H, m), 7.60 (1H, s), 8.44 (4H, br-s), 11.62 (1H, br-s)。

20 実施例60

1-メチル-7-(3-フェニルプロポキシ)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 46.1% mp 165-166°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.12-2.17 (2H, m), 2.79-2.85 (2H, m), 4.09-4.13 (2H, m), 4.31 (3H, s), 6.83 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.19-7.32 (6H, m), 7.69 (1H, s), 8.56 (4H, br-s), 11.75 (1H, br-s)。

実施例61

30 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 54.4% mp 264°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 4.27 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.96 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.32-7.54 (5H, m), 7.78 (1H, s), 8.5-8.6 (4H, m), 11.94 (1H, br-s)。

【0158】実施例62

40 4-カルボキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 40.5% mp 302-303°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 4.07 (3H, s), 7.48-7.54 (1H, m), 7.86-7.95 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.3-8.7 (4H, m), 11.58 (1H, br-s), 13.0 (0.7H, br-s)。

実施例63

7-カルバモイルメトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

50 収率: 56.7% mp 268-269°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 4.32 (3H, s), 4.61 (2H,

(46)

特開平8-208602

89

90

s), 6.76 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.03 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.30 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.40 (1H, br-s), 7.58 (1H, br-s), 7.68 (1H, s), 8.54 (4H, m), 11.74 (1H, br-s)。

実施例64

7-カルバモイルメトキシ-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 29.7% mp 270-271°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 4.33 (3H, s), 4.61 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.39 (1H, br-s), 7.58 (1H, br-s), 7.74 (1H, s), 8.57 (4H, br-s), 11.93 (1H, br-s)。

【0159】実施例65

4-クロロ-7-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率: 50.8% mp 287-288°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.86 (6H, d, J=5.0 Hz), 3.62-3.64 (2H, m), 4.29 (3H, s), 4.51-4.55 (2H, m), 6.92 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.88 (1H, s), 8.6-8.9 (4H, m), 11.01 (1H, br-s), 12.13 (1H, br-s)。

実施例66

6-カルバモイルメトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 26.8% mp 275°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.98 (3H, s), 4.53 (2H, s), 6.90-6.95 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.45 (1H, br-s), 7.58 (1H, br-s), 7.65 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.77 (1H, s), 8.38-8.58 (4H, m), 11.72 (1H, br-s)。

実施例67

1-メチル-6-(2-フェニルエトキシ)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 48.6% mp 219-221°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.07-3.12 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.29 (2H, t, J=6.9 Hz), 6.79-6.83 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.23-7.39 (5H, m), 7.60 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.74 (1H, s), 8.36-8.56 (4H, m), 11.67 (1H, br-s)。

【0160】実施例68

1-メチル-6-(3-フェニルプロポキシ)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 72.4% mp 232-233°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.02-2.13 (2H, m), 2.75-2.81 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.07 (2H, t,

J=6.3 Hz), 6.82-6.86 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.16-7.33 (5H, m), 7.61 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.75 (1H, s), 8.36-8.58 (4H, m), 11.69 (1H, br-s)。

実施例69

1-メチル-6-メチルスルホニル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 30.7% mp 303-304°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.25 (3H, s), 4.12 (3H, s), 7.65 (1H, dd, J=1.3, 8.6 Hz), 7.97-8.00 (2H, m), 8.24 (1H, s), 8.57 (2H, br-s), 8.74 (2H, br-s), 12.23 (1H, br-s)。

実施例70

1-メチル-4-メチルスルホニル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 19.4% mp 313-314°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.30 (3H, s), 4.10 (3H, s), 7.60 (1H, dd, J=7.6, 8.3 Hz), 7.72-7.75 (1H, m), 8.04-8.07 (2H, m), 8.63 (4H, br-s), 12.29 (1H, br-s)。

【0161】実施例71

4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 27.0% mp 147-150°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.15 (3H, s), 3.63 (2H, t, J=5.3 Hz), 4.73 (2H, t, J=5.3 Hz), 7.26 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.31-7.44 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.94 (1H, s), 8.60 (2H, br-s), 8.67 (2H, br-s), 12.05 (1H, br-s)。

実施例72

1-(2-カルバモイルエチル)-4-クロロ-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 11.0% mp 295°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.56 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.76 (2H, t, J=6.9 Hz), 6.84 (1H, br-s), 7.26 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.30-7.46 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.89 (1H, s), 8.56 (2H, br-s), 8.62 (2H, br-s), 11.95 (1H, br-s)。

実施例73

4-クロロ-1-メチル-7-(2-(N-ピロリジニル)エトキシ)-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率: 53.8% mp 250°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.93-2.03 (4H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.61-3.71 (4H, m), 4.30 (3H, s), 4.51-4.54 (2H, m), 6.92 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.85

(47)

特開平8-208602

91

(1H, s), 8.6-8.7 (4H, m), 11.20 (1H, br-s), 12.07 (1H, br-s)。

【0162】実施例74

4-クロロ-7-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率: 35.4% mp 250℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.24-2.30 (2H, m), 2.78 (6H, s), 3.2-3.3 (2H, m), 4.20 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.29 (3H, s), 6.85 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.82 (1H, s), 8.5-8.7 (4H, m), 10.74 (1H, br-s), 12.04 (1H, br-s)。

実施例75

7-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率: 43.5% mp 230℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.80 (3H, s), 3.61 (2H, br-s), 4.20 (3H, s), 4.40-4.57 (4H, m), 6.89 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.45-7.47 (3H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.5-8.7 (4H, m), 11.10 (1H, br-s), 12.04 (1H, br-s)。

実施例76

4-イソプロペニル-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 41.5% mp 235℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.24 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.35-5.36 (1H, m), 5.48 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J=0.7, 7.3 Hz), 7.38 (1H, dd, J=7.3, 8.6 Hz), 7.56 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.07 (1H, s), 8.45-8.70 (4H, m), 12.03 (1H, br-s)。

【0163】実施例77

4-イソプロピル-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 75.6% mp 255℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.35 (6H, d, J=6.9 Hz), 3.27-3.37 (1H, m), 4.02 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.31-7.37 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.08 (1H, s), 8.42-8.70 (4H, m), 11.97 (1H, br-s)。

実施例78

1-(2-ジエチルアミノエチル)-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率: 19.3% mp 250℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.28 (6H, t, J=7.3 Hz), 3.10-3.43 (6H, m), 4.88-5.10 (2H, m), 7.23 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.46 (1H, ddd, J=1.

92

0, 8.3, 8.7 Hz), 7.76 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.94 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.09 (1H, br-s), 8.61 (2H, br-s), 8.79 (2H, br-s), 11.27 (1H, br-s), 12.3 (1H, br-s)。

実施例79

4-クロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率: 36.0% mp 260-261℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.28 (6H, t, J=7.3 Hz), 3.10-3.48 (6H, m), 4.90-5.15 (2H, m), 7.31 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.45 (1H, dd, J=7.7, 8.3 Hz), 7.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.14 (1H, br-s), 8.72 (2H, br-s), 8.75 (2H, br-s), 11.38 (1H, br-s), 12.33 (1H, br-s)。

【0164】実施例80

1-(2-ジメチルアミノエチル)-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率: 27.0% mp 239-242℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.84 (6H, s), 3.23-3.53 (2H, m), 4.85-5.08 (2H, m), 7.23 (1H, d, J=7.3, 7.9 Hz), 7.41-7.43 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.11 (1H, s), 8.64 (2H, br-s), 8.81 (2H, br-s), 11.09 (1H, br-s), 12.26 (1H, br-s)。

実施例81

4-クロロ-1-(2-ジメチルアミノエチル)-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率: 26.0% mp 245-248℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.84 (6H, s), 3.31-3.52 (2H, m), 4.88-5.08 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.46 (1H, dd, J=7.6, 8.3 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.16 (1H, s), 8.71 (2H, br-s), 8.77 (2H, br-s), 11.19 (1H, m), 12.32 (1H, br-s)。

【0165】実施例82

1-ベンジル-5-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

ナトリウムメトキシド (1.26 g, 23.4 mmol) のメタノール溶液 (50 ml) 中に、グアニジン・塩酸塩 (2.24 g, 23.4 mmol) を加えて溶かし、次いでベンジル 1-ベンジル-5-インドールカルボキシラート (0.80 g, 2.34 mmol) を加えた後、50~60℃にて30時間加熱撹拌した。メタノールを減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、目的の1-ベンジル-5-インドロイルグアニジンを得た。これを2N塩酸水溶液にて塩酸塩

(48)

特開平8-208602

93

化することにより、1-ベンジル-5-インドロイルグアニジン・塩酸塩 (0.08 g, 10.4 %) を得た。

mp 216-222°C. ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 5.51(2H, s), 6.69(1H, d, J=2.6Hz), 7.20-7.34(5H, m), 7.62-7.68(2H, m), 7.88(1H, dd, J=1.7, 8.9Hz), 8.43-8.48(3H, m), 8.72(2H, br-s), 11.7(1H, br-s).

【0166】実施例83

7-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

a) 2-メトキシアニリン(24.6 g, 0.20 mmol)、亜硝酸ナトリウム(15.2 g, 0.22 mmol)、濃塩酸(84 ml)、エチル 2-メチルアセトアセタート(28.8 g, 0.20 mmol)、およびエタノール(20 ml)より、参考例1-a)の方法に準じて反応を行い、粗エチル 2-(2-メトキシフェニルヒドラゾノ)プロピオナート(23.0 g)を得た。

b) 上記で得た粗エチル 2-(2-メトキシフェニルヒドラゾノ)プロピオナート(23.0 g)を10%塩化水素/エタノール(150 ml)中に加え、30分加熱還流した。冷却後、反応液を氷水中に注ぎ、エーテル抽出で抽出(3回)し、抽出液を水洗、重曹水洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて粗精製することにより、粗エチル 7-メトキシ-2-インドールカルボキシラート(8.00 g)を得た。

c) 上記で得た粗エチル 7-メトキシ-2-インドールカルボキシラート(8.00 g, 36.5 mmol)、60%水素化ナトリウム(1.44 g, 36 mmol)、ヨウ化メチル(7.76 g, 54.7 mmol)およびジメチルホルムアミド(50 ml)より、参考例5の方法に準じて反応を行ない、粗エチル 7-メトキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート(4.4 g)を得た。

d) 上記で得た粗エチル 7-メトキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート(4.40 g, 18.9 mmol)、グアニジン・塩酸塩(18.0 g, 189 mmol)およびナトリウムメトキシド(10.2 g, 189 mmol)のメタノール溶液(150 ml)より、実施例1の方法に準じて反応を行ない、7-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩(1.58 g, 2-メトキシアニリンからの収率: 5.6 %)を得た。

mp 252-253°C. ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 3.93(3H, s), 4.28(3H, s), 6.86(1H, d, J=7.6Hz), 7.05(1H, t, J=7.9Hz), 7.26(1H, d, J=7.6Hz), 7.74(1H, s), 8.5(2H, br-s), 8.6(2H, br-s), 11.8(1H, br-s).

【0167】実施例84

1-イソプロピル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

1-イソプロピル-2-インドールカルボン酸(2.00 g, 9.84 mmol)およびカルボニルジイミダゾール(2.39 g, 14.8 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(60 ml

94

)を室温で2時間、次いで45~50°Cで1時間撹拌した。これを室温に戻した後、グアニジン・塩酸塩(5.64 g, 59.0 mmol)およびトリエチルアミン(5.97 g, 59.0 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(30 ml)を加え、室温で12時間撹拌した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣に水を加え、2N塩酸水溶液でpH=5~6に調整してから酢酸エチルで抽出(3回)し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、塩化水素/エーテルにて酸性化により析出した結晶を濾取、乾燥により、目的の1-イソプロピル-2-インドロイルグアニジンの塩酸塩(1.31 g, 47.4 %)を得た。

mp 150-151°C. ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 1.61(6H, d, J=7.3Hz), 5.46-5.57(1H, m), 7.15(1H, t, J=7.9Hz), 7.32-7.38(1H, m), 7.68-7.78(3H, m), 8.5(2H, br-s), 8.7(2H, br-s), 11.8-11.9(1H, m).

【0168】実施例84の方法に準じて反応を行ない、以下の実施例85の化合物を合成した。

実施例85

1-カルバモイルメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 2.1 % mp 261-262°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 5.17(2H, s), 7.10-7.28(2H, m), 7.32-7.45(1H, m), 7.56(1H, d, J=8.6Hz), 7.59(1H, br-s), 7.75(1H, dd, J=0.7, 7.0Hz), 7.81(1H, s), 8.45(2H, br-s), 8.61(2H, br-s), 11.90(1H, br-s)。

実施例86

5-クロロ-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

5-クロロ-2-インドールカルボン酸(2.00 g, 10.2 mmol)、カルボニルジイミダゾール(1.82 g, 11.3 mmol)、グアニジン・塩酸塩(5.86 g, 61.3 mmol)、トリエチルアミン(6.20 g, 61.3 mmol)、テトラヒドロフラン(50 ml)およびジメチルホルムアミド(50 ml)より、実施例84の方法に準じて反応を行ない、5-クロロ-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩(1.85 g, 66.2%)を得た。

mp 250°C以上. ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 7.32(1H, dd, J=2.0, 8.9Hz), 7.51(1H, d, J=8.9Hz), 7.82(2H, s), 8.53(2H, br-s), 8.68(2H, br-s), 12.2(1H, br-s), 12.3(1H, br-s).

【0169】実施例87

6-アミノ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

1-メチル-6-ニトロ-2-インドロイルグアニジン(1.10 g, 4.21 mmol)をテトラヒドロフラン(100 ml)およびメタノール(100 ml)の混合溶媒に溶かし、その後、窒素気流中、室温撹拌下、10%パラジウム/炭素(0.50 g)を加えた後、常温、常圧で接触還元した。反応終了

(49)

特開平8-208602

95

後、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮して得られた残留液に塩化水素／メタノールを加えて塩酸塩化することにより、6-アミノ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩(0.73 g, 64.7 %)を得た。

mp 282-283°C. $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.00(3H, s), 7.06(1H, dd, $J=1.7, 8.6\text{Hz}$), 7.39(1H, s), 7.76(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.93(1H, s), 8.5(2H, br-s), 8.7(2H, br-s), 9.0-10.3(2H, br), 12.0(1H, br-s).

【0170】実施例87の方法に準じて反応を行ない、以下の実施例88~90の化合物を合成した。

実施例88

4-アミノ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: >99 %. mp 279-283°C. $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.00(3H, s), 6.80(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.20-7.31(2H, m), 7.84(1H, s), 8.5(2H, br-s), 8.6(2H, br-s), 11.9(1H, br-s).

実施例89

5-アミノ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 89.8 %. mp 301-302°C. $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.04(3H, s), 7.35-7.39(1H, m), 7.72-7.79(2H, m), 7.93(1H, s), 8.5(2H, br-s), 8.7(2H, br-s), 10.1(2H, br-s), 12.1(1H, br).

実施例90

7-アミノ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率: 66.7 %. mp 299-300°C. $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.28(3H, s), 7.08-7.14(1H, m), 7.24(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.76(1H, s), 8.5(2H, br-s), 8.6(2H, br-s), 12.0(1H, br-s).

【0171】実施例91

5-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

実施例32で得られた5-ベンジルオキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン(0.83 g, 2.58 mmol)をメタノール(50 ml)に溶かし、その後、窒素気流中、室温攪拌下、10%パラジウム／炭素(0.30 g)を加えた後、常温、常圧で接触還元した。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、5-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジンを得た。さらにこの5-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジンを塩化水素／メタノールで処理することにより、5-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩(0.37 g, 68.6 %)を得た。

mp 288-289°C. $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.96(3H, s), 6.93-6.98(2H, m), 7.43

96

-7.47(1H, m), 7.65(1H, s), 8.43(2H, br-s), 8.65(2H, br-s), 9.18(1H, s), 11.76(1H, br-s)。

【0172】実施例91の方法に準じて反応を行ない、以下の実施例92-96の化合物を合成した。

実施例92

7-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 53.0% mp 244-246°C. $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.29(3H, s), 6.71(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.88-6.94(1H, m), 7.12(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 8.42-8.56(4H, m), 10.08(1H, s), 11.70(1H, br-s)。

実施例93

4-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 27.4% mp 267-268°C. $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.96(3H, s), 6.50(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.16-7.22(1H, m), 7.71(1H, s), 8.42(4H, br-s), 10.14(1H, br-s), 11.51(1H, br-s)。

実施例94

6-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率73.4% mp 270-271°C. $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.90(3H, s), 6.72-6.76(1H, m), 6.81(1H, s), 7.53-7.61(2H, m), 8.4(4H, br-s), 9.76(1H, br-s), 11.39(1H, br-s)。

【0173】実施例95

4-クロロ-7-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 23.9% mp 280°C. $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.30(3H, s), 6.70(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.68(1H, s), 8.54(4H, br-s), 10.37(1H, s), 11.79(1H, br-s)。

実施例96

4-クロロ-6-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率40.1% mp 270°C. $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.91(3H, s), 6.83-6.84(2H, m), 7.77(1H, s), 8.3-8.7(4H, m), 10.14(1H, s), 11.72(1H, br-s)。

【0174】実施例97

4-アセトアミド-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

a) エチル 4-アミノ-1-メチル-2-インドロ

97

ルカルボキシラートの合成

エチル 1-メチル-4-ニトロ-2-インドールカルボキシレート (1.37 g, 5.52mmol) を、テトラヒドロフラン (50 ml) およびメタノール (50 ml) の混合溶媒に溶かし、その後、10%パラジウム/炭素 (0.30 g) を加えた後、常温、常圧で接触還元した。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 4-アミノ-1-メチル-2-インドールカルボキシレート (1.2 g, >99%) を得た。

b) エチル 4-アセトアミド-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 4-アミノ-1-メチル-2-インドールカルボキシレート (1.2 g, 5.52mmol) をピリジン (20 ml) に溶かし、室温にて攪拌下、無水酢酸 (10 ml) を加えた。反応液を室温にて2時間攪拌した後、氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を1N塩酸で洗浄、つづいて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することによりエチル 4-アセトアミド-1-メチル-2-インドールカルボキシレート (1.40 g, 97.9%) を得た。

c) 4-アセトアミド-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

エチル 4-アセトアミド-1-メチル-2-インドールカルボキシレート (1.40 g, 5.38mmol)、グアニジン・塩酸塩 (5.14 g, 53.8mmol) およびナトリウムメトキシド (2.91 g, 53.8mmol) のメタノール溶液 (50 ml) より、実施例1の方法に準じて反応を行ない、4-アセトアミド-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩 (1.15 g, 69.0%) を得た。

mp 277-279°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.15 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.30-7.35 (2H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 7.79 (1H, s), 8.4-8.7 (4H, m), 10.00 (1H, br-s), 11.68 (1H, br-s)。

【0175】実施例97の方法に準じて反応を行ない、以下の実施例98-100の化合物を合成した。

実施例98

5-アセトアミド-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 49.2% mp 260-261°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.06 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.46 (1H, dd, $J=2.0, 8.9\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.47 (2H, br-s), 8.71 (2H, br-s), 9.97 (1H, br-s), 11.92 (1H, br-s)。

実施例99

(50)

特開平8-208602

98

7-アセトアミド-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率17.1% mp 285°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.10 (3H, s), 4.07 (3H, s), 7.07-7.15 (2H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 7.76 (1H, s), 8.45 (2H, br-s), 8.60 (2H, br-s), 9.90 (1H, br-s), 11.86 (1H, br-s)。

実施例100

10 6-アセトアミド-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 63.8% mp 280-281°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.09 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.18 (1H, dd, $J=1.7, 8.6\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.72 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.2-8.8 (4H, m), 10.17 (1H, br-s), 11.75 (1H, br-s)。

【0176】実施例101

1-ヒドロキシ-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

a) メチル 1-ヒドロキシ-2-インドールカルボキシラートの合成

1-ヒドロキシ-2-インドールカルボン酸 (3.99 g, 22.5mmol)、塩化チオニル (5.36 g, 45.0mmol) およびメタノール (100 ml) を用い、参考例6の方法に準じて反応を行なうことにより、メチル 1-ヒドロキシ-2-インドールカルボキシレート (2.56 g, 59.5%) を得た。

b) 1-ヒドロキシ-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

メチル 1-ヒドロキシ-2-インドールカルボキシレート (1.00 g, 5.23mmol)、グアニジン・塩酸塩 (5.00 g, 52.3mmol) およびナトリウムメトキシド (2.82 g, 52.3mmol) のメタノール溶液 (50 ml) より、実施例1の方法に準じて反応を行ない、1-ヒドロキシ-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩 (0.56 g, 42.0%) を得た。

mp 217°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 7.13-7.19 (1H, m), 7.37-7.52 (2H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 8.45 (2H, br-s), 8.70 (2H, br-s), 11.4-11.8 (2H, m)。

【0177】実施例102

1-メトキシ-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

a) メチル 1-メトキシ-2-インドールカルボキシラートの合成

メチル 1-ヒドロキシ-2-インドールカルボキシレート (0.56 g, 2.93mmol) を窒素気流中、室温下にて、60%水素化ナトリウム (0.12 g, 2.93mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 懸濁液に加えた。反応液が透

99

明になったことを確認した後、ヨウ化メチル (0.83 g, 5.86 mmol) を加え 2 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却してから氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (3 回) し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することによりメチル 1-メトキシ-2-インドールカルボキシラート (0.46 g, 76.5%) を得た。

b) 1-メトキシ-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

メチル 1-メトキシ-2-インドールカルボキシラート (0.46 g, 2.24 mmol)、グアニジン・塩酸塩 (2.14 g, 22.4 mmol) およびナトリウムメトキシド (1.21 g, 22.4 mmol) のメタノール溶液 (15 ml) より、実施例 1 の方法に準じて反応を行ない、1-メトキシ-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩 (0.15 g, 24.9%) を得た。

mp 214°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.16 (3H, s), 7.21-7.26 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.74-7.79 (2H, m), 8.48 (2H, br-s), 8.66 (2H, br-s), 11.93 (1H, br-s)。

【0178】実施例 103

5-ベンズアミド-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

a) エチル 5-ベンズアミド-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 5-アミノ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.80 g, 3.67 mmol) をピリジン (20 ml) に溶かし、室温にて攪拌下、塩化ベンゾイル (0.57 g, 4.03 mmol) を加え、70°C にて 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却してから氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (3 回) し、抽出液を 1 N 塩酸で洗浄、つづいて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 5-ベンズアミド-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.62 g, 52.5%) を得た。

b) 5-ベンズアミド-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

エチル 5-ベンズアミド-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.62 g, 1.92 mmol)、グアニジン・塩酸塩 (3.68 g, 38.4 mmol) およびナトリウムメトキシド (2.08 g, 38.4 mmol) のメタノール溶液 (50 ml) より、実施例 1 の方法に準じて反応を行ない、5-ベンズアミド-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩 (0.38 g, 53.1%) を得た。

mp 185-190°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.03 (3H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.63-7.74 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.96-8.00 (2H, m), 8.25 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 8.44 (2H, br-s), 8.62 (2H, br-s), 10.26 (1H, br-s), 11.82 (1H, br-s)。

(51)

特開平 8-208602

100

m), 7.63-7.74 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.96-8.00 (2H, m), 8.25 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 8.44 (2H, br-s), 8.62 (2H, br-s), 10.26 (1H, br-s), 11.82 (1H, br-s)。

【0179】実施例 103 の方法に準じて反応を行ない、以下の実施例 104-106 の化合物を合成した。

実施例 104

4-ベンズアミド-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 54.7% mp 302-303°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.04 (3H, s), 7.37-7.64 (6H, m), 7.87 (1H, s), 8.05-8.09 (2H, m), 8.52 (4H, br-s), 10.35 (1H, br-s), 11.70 (1H, br-s)。

実施例 105

7-ベンズアミド-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 45.7% mp 318-319°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.07 (3H, s), 7.16-7.24 (2H, m), 7.53-7.72 (4H, m), 7.80 (1H, m), 8.04-8.06 (2H, m), 8.45 (2H, br-s), 8.61 (2H, br-s), 10.44 (1H, br-s), 11.88 (1H, br-s)。

【0180】実施例 106

6-ベンズアミド-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 40.1% mp 309°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.00 (3H, s), 7.48-7.62 (4H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.98-8.01 (2H, m), 8.27 (1H, s), 8.2-8.8 (4H, m), 10.45 (1H, br-s), 11.73 (1H, br-s)。

実施例 107

1-(4-アミノベンジル)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

1-(4-ニトロベンジル)-2-インドロイルグアニジン (0.45 g, 1.20 mmol), 10% パラジウム/炭素 (0.50 g), テトラヒドロフラン (25 ml) およびメタノール (25 ml) を用い、実施例 87 の方法に準じて反応を行ない、1-(4-アミノベンジル)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩 (0.33 g, 79.7%) を得た。

mp 226-228°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 5.83 (2H, s), 7.00-7.13 (4H, m), 7.17-7.23 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.50 (2H, br-s), 8.66 (2H, br-s), 9.0-9.8 (2H, m), 12.01 (1H, br-s)。

【0181】実施例 108

101

1- (2-ヒドロキシエチル) - 2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

メチル 1- (2- (2-テトラヒドロピラニル) オキシエチル) - 2-インドールカルボキシラート (1.00 g, 3.30mmol), グアニジン・塩酸塩 (3.15 g, 33.0mmol) およびナトリウムメトキシド (1.78 g, 33.0mmol) のメタノール溶液より、実施例 1 の方法に準じて反応を行ない、1- (2- (2-テトラヒドロピラニル) オキシエチル) - 2-インドロイルグアニジン (0.85 g) を得た。つづいてこの化合物 (0.69 g) を塩酸/メタノールに溶かし、室温にて 5.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣中にメタノール/ジエチルエーテルの混合溶媒を加え、析出物を濾取し、濾上物を減圧下にて乾燥することにより、1- (2-ヒドロキシエチル) - 2-インドロイルグアニジン・塩酸塩 (0.49 g, 65%) を得た。

mp 190-193°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.60-3.82 (2H, m), 4.60 (2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 4.74-4.97 (1H, brs), 7.17 (1H, dt, $J=7.0, 7.8\text{ Hz}$), 7.38 (1H, dt, $J=7.0, 7.8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.20-8.90 (4H, m), 11.87 (1H, br-s)。

【0182】実施例 108 の方法に準じて反応を行ない、以下の実施例 109-110 の化合物を得た。

実施例 109

1- (3-ヒドロキシプロピル) - 2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 81.0% mp 206-207°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.90 (2H, dt, $J=6.9, 7.3\text{ Hz}$), 3.39 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.60 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=7.0, 7.8\text{ Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=7.1, 8.5\text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.88 (1H, s), 8.28-8.85 (4H, m), 11.87 (1H, br-s)。

実施例 110

1- (4-ヒドロキシブチル) - 2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 84.0% mp 226°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.30-1.50 (2H, m), 1.62-1.86 (2H, m), 3.38 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.43 (1H, br-s), 4.56 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.17 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.40 (1H, ddd, $J=1.0, 6.9, 7.4\text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.52 (2H, br-s), 8.76 (2H, br-s), 12.00 (1H, s)。

【0183】実施例 111

(52)

特開平 8-208602

102

3-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

a) エチル 2-フェニルヒドラゾノブチロナートの合成

o-クロロアニリンの代わりにアニリンを、およびエチル 2-メチルアセトアセタートの代わりにエチル 2-エチルアセトアセタートを使うことを除いて、参考例 1・a) に記載の方法にしたがってエチル 2-フェニルヒドラゾノブチロナートを得た。

10 b) エチル 3-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 2-フェニルヒドラゾノブチロナート (25.0 g) を塩酸/エタノール (80 ml) に溶かし、1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、氷水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出 (3 回) し、抽出液を水で洗浄し、つづいて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 3-メチル-2-インドールカルボキシラート (14.0 g, 69.0%) を得た。

c) 3-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

エチル 3-メチル-2-インドールカルボキシラート (1.50 g, 7.38mmol)、グアニジン・塩酸塩 (7.05 g, 73.8mmol) およびナトリウムメトキシド (3.99 g, 73.8mmol) のメタノール溶液 (50 ml) より、実施例 1 の方法に準じて反応を行ない、3-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩 (1.61 g, 86.3%) を得た。

30 mp 285-286°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.60 (3H, s), 7.12 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.31-7.44 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.46 (4H, br-s), 11.78 (1H, br-s), 11.94 (1H, br-s)。

【0184】実施例 112

1-メチル-7- (3-フェニルプロピオンアミド) - 2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

a) エチル 1-メチル-7- (3-フェニルプロピオンアミド) - 2-インドールカルボキシラートの合成

40 エチル 7-アミノ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.20 g, 0.92mmol)、3-フェニルプロピオン酸 (0.14 g, 0.94mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.11 g, 0.94mmol)、およびジシクロヘキシルカルボジイミド (0.19 g, 0.94mmol) の塩化メチレン (5 ml) 懸濁液を、室温にて 24 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (3 回) し、抽出液を 1N 塩酸で洗浄、5% 炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 1-メチル

(53)

特開平8-208602

103

7-(3-フェニルプロピオンアミド)-2-インドールカルボキシラートを得た。

【0185】b) 1-メチル-7-(3-フェニルプロピオンアミド)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

エチル 1-メチル-7-(3-フェニルプロピオンアミド)-2-インドールカルボキシラート (0.42 g, 1.21 mmol)、グアニジン・塩酸塩 (2.31 g, 24.2 mmol) およびナトリウムメトキシド (1.31 g, 24.2 mmol) のメタノール (30 ml) 溶液より、実施例1の方法に準じて反応を行ない、1-メチル-7-(3-フェニルプロピオンアミド)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩 (0.16 g, 34.9%) を得た。

mp 279-280°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.72 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.96 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.34 (3H, s), 7.03-7.14 (2H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.29-7.31 (4H, m), 7.62 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 7.69 (1H, s), 8.53 (4H, m), 9.89 (1H, s), 11.76 (1H, br-s)。

【0186】実施例112の方法に準じて反応を行ない、以下の実施例113の化合物を合成した。

実施例113

1-メチル-6-(3-フェニルプロピオンアミド)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 34.6% mp 245-247°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.66-2.71 (2H, m), 2.91-2.97 (2H, m), 3.95 (3H, s), 7.16-7.30 (6H, m), 7.63-7.71 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.36-8.52 (4H, m), 10.16 (1H, br-s), 11.67 (1H, br-s)。

実施例114

1-(3-アミノプロピル)-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

メチル 1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-2-インドールカルボキシラート (1.50 g, 4.51 mmol)、グアニジン・塩酸塩 (4.31 g, 45.1 mmol) およびナトリウムメトキシド (2.44 g, 45.1 mmol) のメタノール溶液 (60 ml) より、実施例1の方法に準じて反応を行ない、1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-2-インドロイルグアニジン (1.57 g) を得た。この化合物 (1.55 g) を塩酸/メタノールに溶かし、70°Cにて3.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を水から再結晶することにより、1-(3-アミノプロピル)-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩 (0.65 g, 46.0%) を得た。

mp 296-297°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.05 (2H, ddd, $J=7.6, 11.4, 14.5$ Hz), 2.63-2.86 (2H, m), 4.65 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.19 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.42

104

(1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.83-8.16 (4H, m), 8.27-9.03 (4H, m), 12.00-12.30 (1H, br-s)。

【0187】実施例114の方法に準じて反応を行ない、以下の実施例115の化合物を合成した。

実施例115

1-(2-アミノエチル)-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率 54.0% mp 240°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.14-3.30 (2H, m), 4.77 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J=7.3, 7.6$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J=7.3, 7.6$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.03 (1H, br-s), 8.20 (3H, br-s), 8.58 (2H, br-s), 8.74 (2H, br-s), 12.14 (1H, br-s)。

【0188】実施例116

4-アミノメチル-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

エチル 1-メチル-4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチル-2-インドールカルボキシラート (1.40 g, 4.21 mmol)、グアニジン・塩酸塩 (4.02 g, 42.1 mmol) 及びナトリウムメトキシド (2.27 g, 42.1 mmol) のメタノール溶液 (60 ml) より、実施例1の方法に準じて反応を行ない、1-メチル-4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチル-2-インドロイルグアニジン (1.50 g) を得た。この化合物をトリフルオロ酢酸 (3.5 ml)/塩化メチレン (70 ml) の混合液に溶かし、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣中に氷水を注ぎ、水層を2%アンモニア水でアルカリ性としてから酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥してから、溶媒を減圧留去して得られた残渣を塩化水素/エーテルにて塩酸塩化することにより、4-アミノメチル-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩 (0.58 g, 43.2%) を得た。

mp 283-284°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.06 (3H, s), 4.28 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 7.43-7.49 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.5-8.7 (5H, m), 8.79 (2H, br-s), 12.28 (1H, br-s)。

【0189】実施例116の方法に準じて反応を行ない、以下の実施例117-122の化合物を合成した。

実施例117

7-(3-アミノプロピル)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率51.8% mp 287-288°C $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.09-2.17 (2H, m), 3.32 (2H, br-s), 4.21 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 4.

(54)

特開平8-208602

105

28 (3H, s), 6.86 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.05 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.28 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.76 (1H, s), 7.98 (3H, br-s), 8.47-8.67 (4H, m), 11.92 (1H, br-s)。

実施例118

7-(3-アミノプロポキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率 41.7% mp 299-300°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.14-2.19 (2H, m), 3.00-3.02 (2H, m), 4.21-4.26 (2H, m), 4.28 (3H, s), 6.83 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.88 (1H, s), 8.18 (3H, br-s), 8.6-8.7 (4H, m), 12.12 (1H, br-s)。

【0190】実施例119

6-(3-アミノプロポキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率 61.3% mp 280-281°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.09-2.16 (2H, m), 3.01 (2H, d, J=6.3 Hz), 4.02 (3H, s), 4.19-4.24 (2H, m), 6.87 (1H, dd, J=2.0, 8.9 Hz), 7.15 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.95 (1H, s), 8.07 (3H, br-s), 8.51-8.80 (4H, m), 12.00 (1H, br-s)。

実施例120

1-(3-アミノプロピル)-4-クロロ-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率 46.0% mp 280-282°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.95-2.16 (2H, m), 2.65-2.88 (2H, m), 4.66 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.29 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.42 (1H, dd, J=7.6, 8.3 Hz), 7.79 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.02 (3H, br-s), 8.11 (1H, s), 8.68 (2H, br-s), 8.78 (2H, br-s), 12.2 (1H, br-s)。

【0191】実施例121

7-(2-アミノエトキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率 31.9% mp 285°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.2-3.4 (2H, m), 4.30 (3H, s), 4.33-4.37 (2H, m), 6.89 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.83 (1H, s), 8.33 (3H, br-s), 8.6-8.7 (4H, m), 12.06 (1H, br-s)。

実施例122

6-(3-アミノプロポキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率 38.7% mp 230°C ¹Hnmr (DMS

106

O-d₆) δ; 2.06-2.11 (2H, m), 2.97-2.99 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.18-4.23 (2H, m), 6.96 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.14 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.09 (3H, br-s), 8.5-8.7 (4H, m), 12.03 (1H, br-s)。

【0192】実施例123

4-ヒドロキシメチル-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

エチル 1-メチル-4-(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチル-2-インドールカルボキシラート (1.50 g, 4.73 mmol), グアニジン塩酸塩 (6.02 g, 6.30 mmol) およびナトリウムメトキシド (3.40 g, 63.0 mmol) のメタノール (60 ml) 溶液より、実施例1の方法に準じて反応を行ない、1-メチル-4-(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチル-2-インドロイルグアニジンを得た。次にこの化合物を2N塩酸 (30 ml) /テトラヒドロフラン (60 ml) の混合溶媒に溶かし、室温にて1時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、水層を2%アンモニア水でアルカリ性としてから酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥してから、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより4-ヒドロキシメチル-1-メチル-2-インドロイルグアニジンを得た。次にこの化合物を塩化水素/メタノールにて塩酸塩化することにより、4-ヒドロキシメチル-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩 (0.58 g, 44.2%) を得た。

mp 226-229°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 4.03 (3H, s), 4.80 (2H, s), 5.26 (1H, br-s), 7.17 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.93 (1H, s), 8.48-8.60 (4H, m), 11.81 (1H, br-s)。

実施例123の方法に準じて反応を行ない、以下の実施例124-133の化合物を合成した。

【0193】実施例124

7-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 62.5% mp 243-244°C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.82 (2H, br-s), 4.12-4.15 (2H, m), 4.31 (3H, s), 4.94 (1H, br-s), 6.86 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.03 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.26 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.73 (1H, s), 8.45-8.63 (4H, m), 11.82 (1H, br-s)。

実施例125

4-クロロ-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 17.7% mp 277-279°C ¹Hnmr

(55)

特開平8-208602

107

(DMSO-d₆) δ; 3.79-3.83 (2H, m), 4.12-4.15 (2H, m), 4.31 (3H, s), 4.9 (1H, br-s), 6.85 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.75 (1H, s), 8.58 (4H, br-s), 11.88 (1H, br-s)。

【0194】実施例126

6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 59.8% mp 265-268℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.32-3.77 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.08-4.11 (2H, m), 4.91 (1H, br-s), 6.81-6.85 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.81 (1H, s), 8.39-8.64 (4H, m), 11.77 (1H, br-s)。

実施例127

4-クロロ-7-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 40.2% mp 237-238℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.50 (2H, d, J=5.9 Hz), 3.88-3.91 (1H, m), 4.03 (1H, dd, J=5.6, 9.9 Hz), 4.15 (1H, dd, J=4.0, 9.9 Hz), 4.30 (3H, s), 6.85 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.68 (1H, s), 8.50 (4H, br-s), 11.76 (1H, br-s)。

【0195】実施例128

4-クロロ-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 53.2% mp 210-212℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.93-2.02 (2H, m), 3.60-3.64 (2H, m), 4.15-4.20 (2H, m), 4.28 (3H, s), 6.84 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.77 (1H, s), 8.5-8.6 (4H, m), 11.92 (1H, br-s)。

実施例129

4-クロロ-7-(4-ヒドロキシブトキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 69.5% mp 220-222℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.59-1.67 (2H, m), 1.84-1.89 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 4.29 (3H, s), 6.84 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.71 (1H, s), 8.52 (4H, br-s), 11.80 (1H, br-s)。

実施例130

4-クロロ-1-(3-ヒドロキシプロピル)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 60.0% mp 213-215℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.78-1.98 (2H, m), 3.30

108

-3.45 (2H, m), 4.61 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.68 (1H, br-s), 7.27 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.39 (1H, dd, J=7.3, 8.6 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.93 (1H, s), 8.55 (2H, br-s), 8.64 (2H, br-s), 11.96 (1H, br-s)。

【0196】実施例131

4-クロロ-1-(4-ヒドロキシブチル)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 48.0% mp 226-227℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.28-1.51 (2H, m), 1.60-1.84 (2H, m), 3.37 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.44 (1H, br-s), 4.58 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.28 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.39 (1H, dd, J=7.6, 8.6 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.92 (1H, s), 8.53 (2H, br-s), 8.63 (2H, br-s), 11.92 (1H, br-s)。

実施例132

4-クロロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 51.9% mp 250-252℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.74-3.77 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.94 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.13 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.3-8.7 (4H, m), 11.76 (1H, br-s)。

実施例133

1-(3, 4-ジヒドロキシブチル)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 73.0% mp 219-222℃ ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.53-1.73 (1H, m), 1.85-2.04 (1H, m), 3.12-3.55 (3H, m), 4.37-4.88 (4H, m), 7.18 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.40 (1H, ddd, J=1.0, 7.3, 7.8 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.74 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.86 (1H, s), 8.21 (2H, br-s), 8.67 (2H, br-s), 11.87 (1H, br-s)。

【0197】実施例134

1-(2-カルボキシエチル)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

1-[2-{1-(4-メチル-2, 6, 7-トリオキサビシクロ[2.2.2]オクチル)}エチル]-2-インドロイルグアニジン (0.80g, 2.23mmol) を1, 2-ジメトキシエタン (80ml) に懸濁し、これに1N塩酸 (8ml) を加え、室温にて20分間攪拌した。つづいて1N水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、室温にて40分間攪拌した。つづいて4N塩酸 (10ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して

(56)

特開平8-208602

109

得られた残渣を水で洗浄してから水を濾別した。濾上物を0.5N塩酸から再結晶することにより1-(2-カルボキシエチル)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩(0.44g, 64.0%)を得た。

mp 254℃ $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.72 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.76 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.17 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.40 (1H, ddd, $J=1.0, 6.9, 7.4\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.50 (2H, br-s), 8.72 (2H, br-s), 12.22 (1.5H, br-s)。

【0198】実施例135

7-カルボキシメトキシ-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

実施例64で得られた7-カルバモイルメトキシ-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩(0.40g, 1.1mmol)の2N塩酸(100ml)懸濁液を1時間加熱還流した。反応液を徐々に冷却し、析出した結晶を濾取し、減圧下にて乾燥することにより、7-カルボキシメトキシ-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩(0.39g, 97.2%)を得た。

mp 283-284℃ $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.34 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.82 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.48 (4H, br-s), 11.5-13.5 (1.3H, br-s)。

【0199】実施例135の方法に準じて反応を行ない以下の実施例136-137の化合物を合成した。

実施例136

7-カルボキシメトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 41.5% mp 264℃ $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.34 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.03 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.74 (1H, s), 8.47-8.63 (4H, m), 11.71-12.07 (1H, m), 12.6-13.3 (1H, m)。

実施例137

6-カルボキシメトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 53.0% mp 298℃ $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.97 (3H, s), 4.79 (2H, s), 6.85 (1H, dd, $J=2.0, 8.9\text{ Hz}$), 7.09 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 8.34-8.51 (4H, m), 10-13 (2H, m)。

【0200】実施例138

1-メチル-7-(2-フェニルエチルアミノ)-2-

110

インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

a) エチル 1-メチル-7-(2-フェニルエチルアミノ)-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 7-アミノ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート(0.10g, 0.46mmol), フェニルアセトアルデヒド(50%イソプロパノール溶液; 0.12g, 0.50mmol), シアノ水素化ほう素ナトリウム(0.043g, 0.69mmol)および酢酸(0.1ml)のアセトニトリル(5ml)溶液を、室温にて15分間攪拌した後、酢酸(0.2ml)を加え、室温にて15時間放置した。反応液中に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えてからジエチルエーテルで抽出(3回)し、抽出液を1N水酸化カリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥してから、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 1-メチル-7-(2-フェニルエチルアミノ)-2-インドールカルボキシラート(0.045g, 30.5%)を得た。

【0201】b) 1-メチル-7-(2-フェニルエチルアミノ)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

エチル 1-メチル-7-(2-フェニルエチルアミノ)-2-インドールカルボキシラート(0.16g, 0.51mmol)、グアニジン・塩酸塩(0.49g, 5.09mmol)およびナトリウムメトキシド(0.28g, 5.09mmol)のメタノール(10ml)溶液より、実施例1の方法に準じて反応を行ない、1-メチル-7-(2-フェニルエチルアミノ)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩(0.075g, 39.5%)を得た。

mp 220-223℃ $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.96-3.02 (2H, m), 3.29-3.35 (2H, m), 4.18 (3H, s), 6.60-6.95 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.20-7.25 (1H, m), 7.31-7.33 (4H, m), 7.64 (1H, s), 8.42-8.59 (4H, m), 11.73 (1H, br-s)。

【0202】実施例138の方法に準じて反応を行ない、以下の実施例139の化合物を合成した。

実施例139

1-メチル-6-(2-フェニルエチルアミノ)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

収率 26.6% mp 243-246℃ $^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.91-2.97 (2H, m), 3.38-3.51 (2H, m), 3.92 (3H, s), 6.70 (1H, s), 6.79 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.20-7.29 (1H, m), 7.31 (4H, m), 7.49 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.76 (1H, s), 8.35-8.63 (4H, m), 11.64 (1H, br-s)。

【0203】実施例140

1-(3-アミノプロピル)-4-トリフルオロメチル

(57)

特開平 8-208602

111

-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

a) エチル 1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (2.60 g, 10.11 mmol)、60%水素化ナトリウム (0.445 g, 11.12 mmol)、tert-ブチルN-(3-ヨードプロピル)カルバメート (4.32 g, 15.17 mmol) およびジメチルホルムアミド (100 ml) より、参考例 5 (25) の方法に準じて反応を行ない、エチル

1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (2.81 g, 67.1%) を得た。

【0204】b) 1-(3-アミノプロピル)-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

エチル 1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (2.81 g, 6.78 mmol)、グアニジン・塩酸塩 (6.48 g, 67.8 mmol) およびナトリウムメトキシド (3.66 g, 67.8 mmol) のメタノール溶液 (100 ml) より、実施例 1 の方法に準じて反応を行ない、1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン (2.83 g) を得た。この化合物 (2.72 g) を実施例 114 の方法に準じて反応を行なうことにより、1-(3-アミノプロピル)-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩 (1.45 g, 57.0%) を得た。

mp 245 °C (分解) ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.99-2.20 (m, 2H), 2.70-2.89 (2H, m), 4.72 (2H, t, J=6.9 Hz), 7.51-7.68 (2H, m), 8.06 (3H, br-s), 8.06-8.27 (2H, m), 8.71 (2H, br-s), 8.80 (2H, br-s), 12.30 (1H, br-s)。

【0205】実施例 141

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

(1) エチル 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (2.07 g, 4.84 mmol)、60%水素化ナトリウム (0.43 g, 10.7 mmol)、3-クロロプロピルジメチルアミン・塩酸塩 (1.15 g, 7.26 mmol) 及びジメチルホルムアミド (80 ml) を用い、参考例 5 の方法に準じて反応を行なうことにより、エチル 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (1.77 g, 74%) を得た。

(2) 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-4-トリ

112

フルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

エチル 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (1.77 g, 3.45 mmol)、グアニジン・塩酸塩 (3.30 g, 34.5 mmol) およびナトリウムメトキシド (1.87 g, 34.5 mmol) のメタノール溶液 (100 ml) より実施例 1 の方法に準じて反応を行ない、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩 (0.42 g, 28%) を得た。

mp 252-255 °C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.07-2.30 (2H, m), 2.58-2.60 (6H, m), 3.00-3.19 (2H, m), 4.59-4.81 (2H, m), 7.49-8.67 (2H, m), 8.04-8.26 (2H, m), 8.71 (2H, br-s), 8.79 (2H, br-s), 10.69 (1H, br-s), 12.29 (1H, br-s)

実施例 141 の方法に準じて反応を行なうことにより、以下の実施例 142-147 の化合物を合成した。

【0206】実施例 142

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率 12.3% mp 240 °C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.04-2.27 (2H, m), 2.60-2.78 (6H, m), 2.98-3.17 (2H, m), 4.51-4.72 (2H, m), 7.12-7.28 (1H, m), 7.37-7.49 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.07 (1H, s), 8.60 (2H, br-s), 8.81 (2H, br-s), 10.50 (1H, br-s), 12.15 (1H, br-s)

実施例 143

4-クロロ-1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率 47.6% mp 237-240 °C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.07-2.27 (2H, m), 2.70 (6H, d, J=1.3 Hz), 3.02-3.14 (2H, m), 4.55-4.72 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.38-7.48 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.06 (1H, s), 8.61 (2H, br-s), 8.68 (2H, br-s), 10.36 (1H, br-s), 12.11 (1H, br-s)

【0207】実施例 144

1-[2-(N-ピロリジニル)エチル]-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率 23.8% mp 236-239 °C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.75-2.11 (4H, m), 2.88-3.13 (2H, m), 3.40-3.68 (4H, m), 4.85-5.04 (2H, m), 7.16-7.29 (1H, m), 7.40-7.54 (1H, m), 7.78 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.10 (1H, s), 8.62 (2H, br-s), 8.81 (2H, br-s), 11.17 (1H, br-s), 12.24 (1H, br-s)

実施例 145

4-クロロ-1-[2-(N-ピロリジニル)エチル]-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率 6.1% mp 220 °C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.72-2.10 (4H, m), 2.83-3.13 (2H, m), 3.41-3.69 (4H, m), 4.86-5.05 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.45 (1

(58)

特開平8-208602

113

H, dd, J=8.3, 7.7Hz), 7.89(1H, d, J=8.3Hz), 8.14(1H, br-s), 8.67(2H, br-s), 8.74(2H, br-s), 11.35(1H, br-s), 12.28(1H, br-s)

実施例146

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率 30.8% mp 222-225 °C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 1.18(6H, t, J=6.9Hz), 2.08-2.30(2H, m), 2.92-3.20(6H, m), 4.57-4.80(2H, m), 7.50-7.65(2H, m), 8.07-8.24(2H, m), 8.66(2H, br-s), 8.78(2H, br-s), 10.58(1H, br-s), 12.30(1H, br-s)

【0208】実施例147

1-(2-(N-モルホリニル)エチル)-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

収率 20.5% mp 180 °C ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 3.00-3.27(2H, m), 3.27-3.70(4H, m), 3.70-4.10(4H, m), 4.88-5.14(2H, m), 7.15-7.30(1H, m), 7.39-7.52(1H, m), 7.78(1H, d, J=7.9Hz), 7.90(1H, d, J=8.9Hz), 8.10(1H, s), 8.65(2H, br-s), 8.81(2H, br-s), 11.85(1H, br-s), 12.26(1H, br-s)

【0209】実施例148

6-(3-アミノプロポキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

a) エチル 6-ベンジルオキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 6-ベンジルオキシ-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート(2.20g, 6.06mmol)、60%水素化ナトリウム(0.24g, 6.06mmol)、ヨウ化メチル(1.72g, 12.1mmol)及びジメチルホルムアミド(50ml)を用い、参考例5の方法に準じて反応を行ない、エチル 6-ベンジルオキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート(2.25g)を得た。

b) エチル 6-ヒドロキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 6-ベンジルオキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート(2.23g, 5.91mmol)、10%パラジウム/炭素(0.3g)及びテトラヒドロフラン(50ml)を用い、参考例15のa)の方法に準じて反応を行ない、エチル 6-ヒドロキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート(1.70g)を得た。

c) エチル 6-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロポキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 6-ヒドロキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート(1.00g, 3.48mmol)、60%水素化ナトリウム(0.14g, 3.48mmol)、te

114

rt-ブチル N-(3-ヨードプロピル)カルバメート(0.99g, 3.48mmol)及びジメチルホルムアミド(40ml)を用い、参考例5の方法に準じて反応を行ない、エチル 6-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロポキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート(1.28g)を得た。

【0210】d) 6-(3-アミノプロポキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

10 エチル 6-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロポキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート(1.28g, 2.88mmol)、グアニジン塩酸塩(5.50g, 57.6mmol)及びナトリウムメトキシド(3.11g, 57.6mmol)のメタノール溶液(60ml)より実施例1の方法に準じて反応を行ない、6-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロポキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン(0.41g)を得た。この化合物(0.41g)を実施例14の方法に準じて反応を行なうことにより、6-(3-アミノプロポキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩(0.27g, 21.8%)を得た。

mp 272-274°C, ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.08~2.13(2H, m), 2.99~3.01(2H, m), 4.05(3H, s), 4.24~4.28(2H, m), 7.21(1H, s), 7.48(1H, s), 7.97(1H, s), 8.07(3H, br-s), 8.56~8.70(4H, m), 12.06(1H, br-s)。

実施例148の方法に準じて反応を行なうことにより、以下の実施例149の化合物を合成した。

実施例149

30 6-(3-アミノプロポキシ)-1,4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 265-267°C, ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ; 2.04~2.09(2H, m), 2.46(3H, s), 2.96~2.99(2H, m), 3.98(3H, s), 4.13~4.18(2H, m), 6.65(1H, s), 6.91(1H, s), 8.00~8.04(4H, m), 8.44(2H, br-s), 8.73(2H, br-s), 11.92(1H, br-s)。

【0211】実施例150

6-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

a) エチル 6-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートの合成

40 実施例148のb)で得られたエチル 6-ヒドロキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート(1.00g, 3.48mmol)、60%水素化ナトリウム(0.35g, 8.70mmol)、3-クロロプロピルジメチルアミン・塩酸塩(0.82g, 5.22mmol)及びジメチルホルムアミド(40ml)を用い、参考例4の方法に準じて反応を行なうことにより、エチル 6-(3-ジメチルアミノプロ

115

ボキシ) - 1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (0.72g) を得た。

b) 6-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

エチル 6-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (0.72g, 1.93mmol)、グアニジン・塩酸塩 (3.69g, 38.7mmol) 及びナトリウムメトキシド (2.09g, 38.7mmol) のメタノール溶液 (50ml) を用い、実施例 1 の方法に準じて反応を行ない、6-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩 (0.31g, 35.0%) を得た。

mp 264-265°C, ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 2.17~2.23(2H, m), 2.80(6H, s), 3.2~3.4(2H, m), 4.06(3H, s), 4.23~4.27(2H, m), 7.20(1H, s), 7.50(1H, s), 7.88(1H, s), 8.5~8.7(4H, m), 10.27(1H, br-s), 11.90(1H, br-s)。

【0212】実施例 150 の方法に準じて反応を行なうことにより、以下の実施例 151 の化合物を合成した。

実施例 151

1, 4-ジメチル-6-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 282-284°C, ¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 2.14~2.20(2H, m), 2.46(3H, s), 2.79~2.80(6H, m), 3.1~3.3(2H, m), 3.98(3H, s), 4.13~4.17(2H, m), 6.66(1H, s), 6.93(1H, s), 7.99(1H, s), 8.42~8.74(4H, m), 10.26(1H, br-s), 11.85(1H, br-s)。

【0213】実施例 152

7-[(3-アミノプロピル) アミノ]-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

a) エチル 7-[(3-アミノプロピル) アミノ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 7-アミノ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (4.00g, 18.3mmol)、3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロピオンアルデヒド (7.60g, 36.7mmol)、シアノ水素化ほう素ナトリウム (2.43g, 38.6mmol)、酢酸 (2.1ml)、モレキュラーシーブス (3A, 5.0g) 及びメタノール (200ml) の混合物を室温にて 4.5時間攪拌した。反応液中に 28% アンモニア水を加え、アルカリ性としてから酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥してから溶媒を減圧留去して得られた残渣をエタノール (100ml) に懸濁させ、この懸濁液中に、辛酸アンモニウム (6.40g, 10.1mmol) 及び 10% パラジウム/炭素 (0.91g) を加えてから 8時間加熱還流した。不溶物を濾去して得られた濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 7-[(3-

(59)

特開平 8-208602

116

アミノプロピル) アミノ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (1.04g, 24.6%) を得た。

【0214】b) エチル 7-[(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル) アミノ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 7-[(3-アミノプロピル) アミノ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.20g, 0.71mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボナート (0.17g, 0.79mmol) 及びジクロロメタン (3ml) の混合物を室温にて 1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 7-[(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル) アミノ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.25g, 91.6%) を得た。

【0215】c) 7-[(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル) アミノ]-1-メチル-2-インドールカルボン酸の合成

エチル 7-[(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル) アミノ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.12g, 0.31mmol)、5N 水酸化カリウム水溶液 (2ml) 及びエタノール (5ml) の混合物を室温にて 2.5時間攪拌した。反応液中に 2N 塩酸を加えてゆき pH を 6 としてから反応液を減圧濃縮して得られた残渣をクロロホルムで抽出 (3回) し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、7-[(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル) アミノ]-1-メチル-2-インドールカルボン酸 (0.079g, 72.4%) を得た。

【0216】d) 7-[(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル) アミノ]-1-メチル-2-インドロイルグアニジンの合成

7-[(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル) アミノ]-1-メチル-2-インドールカルボン酸 (0.068g, 0.18mmol) 及びカルボニルジイミダゾール (0.088g, 0.54mmol) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液を室温で 2時間、次いで 45~50°C で 1時間攪拌した。これを室温に戻した後、グアニジン・塩酸塩 (0.10g, 1.08mmol) 及びトリエチルアミン (0.16ml, 1.15mmol) のジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を加え、室温にて 7時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、7-[(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル) アミノ]-1-メチル-2-インドロイルグアニジン (0.043g, 61.2%) を得た。

【0217】e) 7-[(3-アミノプロピル) アミノ]-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

7-[(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピ

(60)

特開平 8-208602

117

118

ル) アミノ] - 1-メチル-2-インドロイルグアニジン (0.04 g, 0.10 mmol) を塩酸/メタノール (2 ml) に溶かし、室温にて 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣中に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてからクロロホルムで抽出 (3 回) し、抽出液を無水炭酸カリウムで乾燥してから溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、7-[(3-アミノプロピル) アミノ] - 1-メチル-2-インドロイルグアニジン (0.023 g, 80.0%) を得た。これを塩酸/メタノールで塩酸塩化した後、メタノールから再結晶することにより、7-[(3-アミノプロピル) アミノ] - 1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2 塩酸塩を得た。

mp 282~284℃ (分解)

¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 1.96(2H, m), 2.96(2H, m), 3.18(2H, m), 4.27(3H, s), 6.59(1H, d, J=6.9Hz), 6.96~7.09(2H, m), 7.72(1H, s), 8.49(2H, m), 8.69(2H, m)

【0218】実施例 150 の方法に準じて反応を行うことにより、以下の実施例 153~169 の化合物を合成した。

実施例 153

1, 4-ジメチル-7-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-2-インドロイルグアニジン・2 塩酸塩

mp 276~278℃

¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 2.20~2.26(2H, m), 2.42(3H, s), 2.80(6H, d, J=4.62Hz), 3.21~3.29(2H, m), 4.13~4.18(2H, m), 4.28(3H, s), 6.75~6.89(2H, m), 7.87(1H, s), 8.46(2H, brs), 8.64(2H, br-s), 10.24(1H, br-s), 11.88(1H, s)

実施例 154

7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-1, 4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン・2 塩酸塩

mp 235~236℃

¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 1.24(6H, t, J=7.26Hz), 2.20~2.30(2H, m), 2.41(3H, s), 3.14~3.28(6H, m), 4.17(2H, t, J=5.94Hz), 4.29(3H, s), 6.80(2H, dd, J=7.92, 18.2Hz), 7.91(1H, s), 8.49(2H, br-s), 8.69(2H, br-s), 10.27(1H, br-s), 11.94(1H, br-s)

【0219】実施例 155

1, 4-ジメチル-7-[(2-(N-ピロリジニル) エトキシ)]-2-インドロイルグアニジン・2 塩酸塩

mp 287~288℃

¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 1.91~2.04(4H, m), 2.42(3H, s), 3.10~3.20(2H, m), 3.62~3.70(4H, m), 4.29(3H, s), 4.46(2H, t, J=4.95Hz), 6.85(2H, s), 7.94(1H, s), 8.50(2H, br-s), 8.70(2H, br-s), 10.81(1H, br-s), 11.97(1H, br-s)

実施例 156

1, 4-ジメチル-7-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-インドロイルグアニジン・2 塩酸塩

mp 245℃

¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 2.42(3H, s), 2.88(6H, s), 3.60~3.70(2H, m), 4.28(3H, s), 4.45~4.48(2H, m), 6.84(2H, s), 7.93(1H, s), 8.49(2H, br-s), 8.70(2H, br-s), 10.51(1H, br-s), 11.98(1H, br-s)

【0220】実施例 157

6-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-4-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2 塩酸塩

mp 225℃

¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 2.10~2.28(2H, m), 2.80(6H, s), 3.12~3.37(2H, m), 3.89(3H, s), 3.95(3H, s), 4.16(1H, t, J=5.9Hz), 6.27(1H, d, J=1.7Hz), 6.67~6.73(1H, m), 7.77(1H, br-s), 8.36(2H, br-s), 8.50(2H, br-s), 10.10~10.28(1H, m), 11.57(1H, br-s)

実施例 158

6-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-4-イソプロポキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2 塩酸塩

mp 255℃

¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 1.33(6H, d, J=5.9Hz), 2.10~2.28(2H, m), 2.78(6H, d, J=4.0Hz), 3.14~3.30(2H, m), 3.94(3H, s), 4.15(2H, t, J=5.9Hz), 4.76(1H, sept, J=5.9Hz), 6.28(1H, d, J=1.1Hz), 6.68(1H, d, J=1.1Hz), 7.70(1H, s), 8.48(4H, br-s), 10.44~10.65(1H, m), 11.46(1H, br-s)

【0221】実施例 159

7-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-4-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2 塩酸塩

mp 243℃

¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 2.13~2.31(2H, m), 2.79(6H, d, J=4.6Hz), 3.13~3.38(2H, m), 3.85(3H, s), 4.13(2H, t, J=5.9Hz), 4.26(3H, s), 6.46(1H, d, J=8.2Hz), 6.79(1H, d, J=8.2Hz), 7.75(1H, s), 8.51(2H, br-s), 8.56(2H, br-s), 10.33~10.55(1H, m), 11.73(1H, br-s)

実施例 160

7-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2 塩酸塩

mp 278~280℃

¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 2.88(6H, s), 3.67(2H, br-s), 4.32(3H, s), 4.59~4.63(2H, m), 7.04(1H, d, J=7.92Hz), 7.49(1H, d, J=8.25Hz), 7.79(1H, d, J=1.65Hz), 8.60(4H, br-s), 10.71(1H, br-s), 12.00(1H, br-s)

【0222】実施例 161

6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2 塩酸塩

mp 286~288℃

¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 2.86(6H, s), 3.58(2H, m), 4.07(3H, s), 4.58(2H, t, J=5.3Hz), 7.28(1H, d, J=1.0Hz), 7.

119

60(1H, s)、8.07(1H, d, J=1.0Hz)、8.70~8.81(4H, m)、10.95(1H, br-s)、12.20(1H, br-s)

実施例 162

6-(2-ジエチルアミノエトキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 287~289℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 1.29(6H, t, J=7.5Hz)、3.24(4H, m)、3.56(2H, m)、4.07(3H, s)、4.58(2H, t, J=4.8Hz)、7.25(1H, s)、7.59(1H, s)、8.03(1H, s)、8.63~8.76(4H, m)、10.73(1H, br-s)、12.16(1H, br-s)

【0223】実施例 163

4-クロロ-6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 261~262℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 2.86(6H, s)、3.48~3.59(2H, m)、4.02(3H, s)、4.45~4.49(2H, m)、7.04(1H, d, J=1.98Hz)、7.26(1H, s)、7.82(1H, s)、8.39~8.63(4H, br-s)、10.14~10.32(1H, m)、11.82(1H, br-s)

実施例 164

4-クロロ-6-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 277~278℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 2.16~2.21(2H, m)、2.79(6H, s)、3.23~3.26(2H, m)、4.00(3H, s)、4.19(2H, t, J=5.94Hz)、6.97(1H, d, J=1.98Hz)、7.17(1H, s)、7.88(1H, s)、8.50(2H, br-s)、8.63(2H, br-s)、10.36(1H, br-s)、11.92(1H, br-s)

【0224】実施例 165

4-クロロ-6-(2-ジエチルアミノエトキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 268~270℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 1.24~1.30(6H, m)、3.20~3.26(4H, m)、3.45~3.55(2H, m)、4.02(3H, s)、4.48~4.51(2H, m)、7.04(1H, d, J=1.98Hz)、7.25(1H, br-s)、7.90(1H, s)、8.50(2H, br-s)、8.63(2H, br-s)、10.27(1H, br-s)、11.93(1H, br-s)

実施例 166

4-クロロ-1-メチル-6-(2-(N-ピロリジニル)エトキシ)-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 272~274℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 1.91(2H, br-s)、2.03(2H, br-s)、3.12~3.26(2H, m)、3.62(4H, br-s)、4.02(3H, s)、4.45~4.49(2H, m)、7.56(1H, d, J=1.98Hz)、7.25(1H, br-s)、7.85(1H, s)、8.50(2H, br-s)、8.58(2H, br-s)、10.60(1H, br-s)、11.86(1H, br-s)

【0225】実施例 167

4-クロロ-7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

(61)

特開平8-208602

120

mp 254~255℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 1.24(6H, t, J=7.26Hz)、2.20~2.40(2H, m)、3.11~3.28(6H, m)、4.19~4.24(2H, m)、4.29(3H, s)、6.87(1H, d, J=8.58Hz)、7.14(1H, d, J=8.25Hz)、7.75(1H, s)、8.56(4H, br-s)、10.26(1H, br-s)、11.90(1H, br-s)

実施例 168

1-メチル-6-(2-(N-ピロリジニル)エトキシ)-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 320℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 1.94~2.03(4H, m)、3.15(2H, m)、3.64(4H, m)、4.07(3H, s)、4.56(1H, m)、7.27(1H, s)、7.59(1H, s)、8.05(1H, s)、8.68~8.79(4H, m)、11.21(1H, br-s)、12.16(1H, br-s)

実施例 169

7-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 250℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 2.2~2.4(2H, m)、2.79(6H, d, J=4.62Hz)、3.1~3.3(2H, m)、4.28~4.32(5H, m)、6.97(1H, d, J=8.25Hz)、7.47(1H, d, J=8.25Hz)、7.78(1H, d, J=1.32Hz)、8.61(4H, br-s)、10.63(1H, br-s)、12.00(1H, br-s)

【0226】実施例 148の方法に準じて反応を行うことにより、以下の実施例 170~178の化合物を合成した。

実施例 170

6-(3-アミノプロポキシ)-4-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 245℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 2.00~2.15(2H, m)、2.90~3.07(2H, m)、3.89(3H, s)、3.95(3H, s)、4.17(2H, t, J=6.3Hz)、6.30(1H, d, J=1.3Hz)、6.65~6.73(1H, m)、7.83(1H, s)、7.98(3H, br-s)、8.42(2H, br-s)、8.60(2H, br-s)、11.68(1H, br-s)

実施例 171

6-(3-アミノプロポキシ)-4-イソプロポキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 230℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 1.33(6H, d, J=5.9Hz)、2.00~2.13(2H, m)、2.90~3.07(2H, m)、3.94(3H, s)、4.15(2H, t, J=5.9Hz)、4.77(1H, sept, J=5.9Hz)、6.30(1H, d, J=1.3Hz)、6.63~6.70(1H, m)、7.65(1H, s)、7.98(3H, br-s)、8.42(4H, br-s)、11.37(1H, br-s)

【0227】実施例 172

7-(3-アミノプロポキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

50塩

(62)

特開平 8-208602

121

mp 284~286℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ ; 2.16~2.18(2H, m)、3.02~3.04(2H, m)、4.28~4.31(5H, m)、6.97(1H, d, J=8.92Hz)、7.48(1H, d, J=8.25Hz)、7.81(1H, s)、8.07(3H, br-s)、8.63(4H, br-s)、12.03(1H, br-s)

実施例 173

7-(2-アミノエトキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩
mp 291~292℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ ; 3.2~3.5(2H, m)、4.32(3H, s)、4.44(2H, t, J=4.95Hz)、7.01(1H, d, J=8.25Hz)、7.47(1H, d, J=8.25Hz)、7.79(1H, s)、8.30(3H, br-s)、8.62(4H, br-s)、12.02(1H, br-s)

【0228】実施例 174

7-(2-アミノエトキシ)-1, 4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 305~306℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ ; 2.49(3H, s)、3.3~3.5(2H, m)、4.29(5H, m)、6.81~6.83(2H, m)、7.89(1H, s)、8.19(3H, br-s)、8.50(2H, br-s)、8.67(2H, br-s)、11.92(1H, br-s)

実施例 175

6-(2-アミノエトキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 308~309℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ ; 3.1~3.3(2H, m)、4.02(3H, s)、4.32(2H, t, J=4.95Hz)、7.00(1H, d, J=1.65Hz)、7.23(1H, br-s)、7.90(1H, s)、8.19(3H, br-s)、8.51(2H, br-s)、8.65(2H, br-s)、11.95(1H, br-s)

【0229】実施例 176

7-(3-アミノプロポキシ)-4-イソプロポキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 220℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ ; 1.31(6H, d, J=6.3Hz)、2.00~2.20(2H, m)、2.90~3.10(2H, m)、4.13(2H, t, J=5.9Hz)、4.24(1H, s)、4.67(1H, sept, J=6.3Hz)、6.50(1H, d, J=8.6Hz)、6.77(1H, d, J=8.6Hz)、7.55~7.64(1H, m)、7.83~8.08(3H, m)、8.32~8.56(4H, m)、11.64(1H, br-s)

実施例 177

6-(2-アミノエトキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 289℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ ; 3.2~3.3(2H, m)、4.07(3H, s)、4.36~4.40(2H, m)、7.23(1H, s)、7.55(1H, s)、7.99(1H, s)、8.30(3H, br-s)、8.57~8.72(4H, m)、12.10(1H, br-s)

【0230】実施例 178

7-(3-アミノプロポキシ)-1, 4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 318~320℃

122

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ ; 2.09~2.18(2H, m)、2.41(3H, s)、3.00(2H, t, J=6.93Hz)、4.16(2H, t, J=5.94Hz)、4.28(3H, s)、6.75~6.87(2H, m)、7.95(1H, s)、8.01~8.05(3H, br-s)、8.51(2H, br-s)、8.72(2H, br-s)、11.98(1H, br-s)

実施例 141の方法に準じて反応を行うことにより、以下の実施例 179~180の化合物を合成した。

実施例 179

1-[3-(N-ピロリジニル)プロピル]-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 180℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ ; 1.74~2.07(4H, m)、2.08~2.32(2H, m)、2.82~3.03(2H, m)、3.08~3.25(2H, m)、3.42~3.61(2H, m)、4.72(2H, t, J=5.3Hz)、7.51~7.66(2H, m)、8.04~8.13(2H, m)、8.68(2H, br-s)、8.75(2H, br-s)、10.90(1H, br-s)、12.23(1H, br-s)

【0231】実施例 180

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-4-フルオロ-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 259~261℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ ; 2.14~2.25(2H, m)、2.72(6H, s)、3.10~3.12(2H, m)、4.61~4.66(2H, m)、7.00(1H, d, J=7.59, 10.23Hz)、7.38~7.46(1H, m)、7.61(1H, d, J=8.58Hz)、8.11(1H, s)、8.58(2H, br-s)、8.73(2H, br-s)、10.34(1H, br-s)、12.17(1H, br-s)

【0232】実施例 114の方法に準じて反応を行うことにより、以下の実施例 181の化合物を合成した。

実施例 181

30 1-(3-アミノプロピル)-4-フルオロ-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

mp 277~278℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ ; 2.04~2.09(2H, m)、2.74~2.80(2H, m)、4.63~4.68(2H, m)、6.96~7.03(1H, m)、7.38~7.46(1H, m)、7.63(1H, d, J=8.25Hz)、7.98(3H, br-s)、8.15(1H, s)、8.63(2H, br-s)、8.79(2H, br-s)、12.25(1H, br-s)

【0233】実施例 1の方法に準じて反応を行うことにより、以下の実施例 182~183の化合物を合成した。

実施例 182

6-ベンジルオキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

mp 253~255℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ ; 4.05(3H, s)、5.27(2H, s)、7.26(1H, s)、7.35~7.59(6H, m)、7.80(1H, s)、8.49(4H, br-s)、11.74(1H, br-s)

実施例 183

50 7-ベンジルオキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

(63)

特開平8-208602

123

mp 255~257℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 4.30(3H, s), 5.36(2H, s), 7.10(1H, d, J=8.25Hz), 7.37~7.57(6H, m), 7.74(1H, s), 8.54(4H, br-s), 11.87(2H, br-s)

【0234】実施例91の方法に準じて反応を行うことにより、以下の実施例184~185の化合物を合成した。

実施例184

6-ヒドロキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

mp 268℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 3.96(3H, s), 7.12(1H, s), 7.16(1H, s), 7.74(1H, s), 8.46(4H, br-s), 10.33(1H, s), 11.64(1H, br-s)

実施例185

1, 4-ジメチル-7-ヒドロキシ-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

mp 267℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 2.37(3H, s), 4.29(3H, s), 6.61(1H, d, J=7.58Hz), 6.69(1H, d, J=7.59Hz), 7.77(1H, s), 8.44(2H, br-s), 8.58(2H, br-s), 9.84(1H, s), 11.72(1H, br-s)

【0235】実施例186

6-(2-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

a) エチル 4-クロロ-1-メチル-6-(2-ニトロフェノキシ)-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 4-クロロ-6-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシレート (0.42 g, 1.64mmol) を 60%水素化ナトリウム(0.066 g, 1.64mmol)とジメチルホルムアミド(5 ml)の懸濁液に加え、室温で攪拌し、ほぼ透明な溶液となった後、室温下1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(0.35 g, 2.49mmol)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出(3回)し、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 4-クロロ-1-メチル-6-(2-ニトロフェノキシ)-2-インドールカルボキシレート (0.53 g, 94.3%)を得た。

【0236】b) 4-クロロ-1-メチル-6-(2-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジンの合成

ナトリウムメトキシド(1.62 g, 30.0mmol)のメタノール溶液(25 ml)中にグアニジン・塩酸塩(2.87 g, 30.0mmol)を加え、室温にて30分攪拌後、析出した食塩を濾去して得られた溶液中に、エチル 4-クロロ-1-メチル-6-(2-ニトロフェノキシ)-2-インドールカルボキシレート(0.51 g, 1.50mmol)を加え、

124

続いてメタノールを減圧留去した。得られた残渣を130℃にて5分間加熱してから室温にて1時間放置後、反応液中に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出(3回)し、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、4-クロロ-1-メチル-6-(2-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジン(0.23 g, 40.1%)を得た。

【0237】c) 6-(2-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

4-クロロ-1-メチル-6-(2-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジン(0.23 g, 0.60mmol)、塩化スズ(II)・2水和物(0.72 g, 3.20mmol)及びエタノール(15 ml)の混合物を3時間加熱還流した。反応液を冷却後、28%アンモニア水を加えてからエタノールを減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出(3回)し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、6-(2-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン(0.11 g, 51.6%)を得た。これを塩化水素/メタノールにて塩酸塩化することにより、6-(2-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩(0.097 g)を得た。

mp 302℃(分解)

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 3.97(3H, s), 7.04(1H, d, J=2.0Hz), 7.11~7.17(2H, m), 7.32~7.35(3H, m), 7.94(1H, s), 8.53~8.65(4H, m)

【0238】実施例187

7-(2-アミノフェノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

エチル 7-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシレートを出発物質に用い、実施例186の方法に準じて反応を行い、7-(2-アミノフェノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩を得た。

mp 255~257℃(分解)

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 4.21(3H, s), 6.75~6.80(2H, m), 6.91~6.97(1H, m), 7.05~7.12(2H, m), 7.23(1H, d, J=7.25Hz), 7.52(1H, d, J=7.25Hz), 7.85(1H, s), 8.50(2H, br-s), 8.67(2H, br-s), 11.99(1H, br-s)

【0239】実施例188

7-(2-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

エチル 4-クロロ-7-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシレートを出発物質に用い、実施例186の方法に準じて反応を行い、7-(2-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロ

(64)

特開平 8-208602

125

イルグアニジン・塩酸塩を得た。

mp 286~288℃ (分解)

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ ; 4.23(3H, s)、6.73(1H, d, J=8.25Hz)、6.86(1H, dd, J=1.32, 7.92Hz)、6.95~7.01(1H, m)、7.08~7.14(1H, m)、7.18(1H, d, J=8.25Hz)、7.25~7.28(1H, m)、7.89(1H, s)、8.59(2H, br-s)、8.65(2H, br-s)、12.08(1H, br-s)

【0240】実施例189

7-(3-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

a) エチル 4-クロロ-1-メチル-7-(3-ニトロフェノキシ)-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 4-クロロ-7-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.50 g, 1.97mmol) を 60%水素化ナトリウム (0.16 g, 3.94mmol) とジメチルホルムアミド (10 ml) の懸濁液に加え、室温にて 30 分攪拌した後、室温下 1-フルオロ-3-ニトロベンゼン (0.28 g, 1.97mmol) を加え、つづいて 150℃ にて 3 時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (3 回) し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 4-クロロ-1-メチル-7-(3-ニトロフェノキシ)-2-インドールカルボキシラート (0.18 g, 24.3%) を得た。

【0241】b) 4-クロロ-1-メチル-7-(3-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジンの合成

エチル 4-クロロ-1-メチル-7-(3-ニトロフェノキシ)-2-インドールカルボキシラート (0.17 g, 0.45mmol)、グアニジン・塩酸塩 (1.30 g, 13.6mmol)、ナトリウムメトキシド (0.74 g, 13.6mmol) 及びメタノール (30 ml) を用い、実施例 186 b) の方法に準じて反応を行うことにより、4-クロロ-1-メチル-7-(3-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジン (0.06 g, 34.3%) を得た。

【0242】c) 7-(3-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

4-クロロ-1-メチル-7-(3-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジン (0.055 g, 0.14mmol)、塩化スズ (II)・2 水和物 (0.16 g, 0.71mmol) 及びエタノール (5 ml)、酢酸エチル (5 ml) を用い、実施例 186 c) の方法に準じて反応を行うことにより、7-(3-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩 (0.036 g, 59.0%) を得た。

mp 245℃ (分解)

126

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ ; 4.12(3H, s)、6.27~6.59(3H, m)、6.93(1H, d, J=8.3Hz)、7.08~7.20(1H, m)、7.23(1H, d, J=8.3Hz)、7.71(1H, s)、8.44(4H, br-s)、11.75(1H, m)

【0243】実施例190

6-(3-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

エチル 6-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートを出発物質に用い、実施例 189 の方法に準じて反応を行うことにより、6-(3-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩を得た。

mp 272℃ (分解)

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ ; 3.97(3H, s)、6.62(1H, s)、6.66(1H, d, J=7.92Hz)、6.76(1H, d, J=8.57Hz)、7.04(1H, d, J=1.98Hz)、7.25~7.31(1H, m)、7.37(1H, s)、7.87(1H, s)、8.52(4H, m)、11.88(1H, br-s)

【0244】実施例191

6-(4-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2 塩酸塩の合成

a) エチル 4-クロロ-1-メチル-6-(4-ニトロフェノキシ)-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 4-クロロ-6-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.41 g, 1.62mmol)、60%水素化ナトリウム (0.09 g, 2.23mmol)、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (0.34 g, 2.40mmol) 及びジメチルホルムアミド (5 ml) を用い、実施例 186 a) の方法に準じて反応を行うことにより、エチル 4-クロロ-1-メチル-6-(4-ニトロフェノキシ)-2-インドールカルボキシラート (0.51 g, 92.0%) を得た。

【0245】b) 4-クロロ-1-メチル-6-(4-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジンの合成

エチル 4-クロロ-1-メチル-6-(4-ニトロフェノキシ)-2-インドールカルボキシラート (0.45 g, 1.32mmol)、グアニジン・塩酸塩 (2.52 g, 26.4mmol)、ナトリウムメトキシド (1.42 g, 26.4mmol) 及びメタノール (25 ml) を用い、実施例 186 b) の方法に準じて反応を行うことにより、4-クロロ-1-メチル-6-(4-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジン (0.24 g, 47.0%) を得た。

【0246】c) 6-(4-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2 塩酸塩の合成

4-クロロ-1-メチル-6-(4-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジン (0.24 g, 0.62mmol)、塩化スズ (II)・2 水和物 (0.72 g, 3.20mmol) 及びエタノール (15 ml) を用い、実施例 186 c) の

(65)

特開平 8-208602

127

方法に準じて反応を行うことにより、6-(4-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩(0.089g)を得た。

mp 265~267℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 3.97(3H, s), 6.97(1H, m), 7.06~7.19(3H, m), 7.36(1H, m), 8.01(1H, d, J=0.7Hz), 8.59~8.72(4H, m), 12.13(2H, br-s)

【0247】実施例192

7-(4-アミノフェノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

エチル 7-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートを出発物質に用い、実施例191の方法に準じて反応を行ない、7-(4-アミノフェノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩を得た。

mp 286~288℃ (分解)

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 4.12(3H, s), 6.89~6.92(1H, m), 7.07~7.17(3H, m), 7.30~7.33(2H, m), 7.56~7.59(1H, m), 7.87(1H, s), 8.50(2H, br-s), 8.66(2H, br-s), 9.50~10.20(2H, m), 11.80~12.20(1H, m)

【0248】実施例193

7-(4-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

エチル 4-クロロ-7-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートを出発物質に用い、実施例191の方法に準じて反応を行ない、7-(4-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩を得た。

mp 276~278℃ (分解)

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 4.14(3H, s), 6.87(1H, d, J=7.92Hz), 7.11(2H, d, J=8.91Hz), 7.21(1H, d, J=8.25Hz), 7.31(2H, d, J=8.91Hz), 7.88(1H, s), 8.60(4H, br-s), 9.40~10.00(2H, m), 11.80~12.20(1H, m)

【0249】実施例194

7-(4-アミノフェノキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

エチル 7-ヒドロキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートを出発物質に用い、実施例191の方法に準じて反応を行ない、7-(4-アミノフェノキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩を得た。

mp 264~266℃ (分解)

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 4.27(3H, s), 6.81(1H, d, J=7.59Hz), 7.19~7.31(4H, m), 7.49(1H, d, J=8.91Hz), 7.83(1H, d, J=1.64Hz), 8.56(4H, br-s)

【0250】実施例195

7-(4-アミノフェノキシ)-1, 4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

128

エチル 1, 4-ジメチル-7-ヒドロキシ-2-インドールカルボキシラートを出発物質に用い、実施例191の方法に準じて反応を行ない、7-(4-アミノフェノキシ)-1, 4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩を得た。

mp 285℃ (分解)

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 4.08(3H, s), 6.86(1H, d, J=7.59Hz), 6.95(1H, d, J=8.57Hz), 7.05(2H, d, J=8.91Hz), 7.33(2H, d, J=8.91Hz), 8.03(1H, s), 8.50(2H, br-s), 8.68(2H, br-s), 10.0(2H, br-s), 12.0(1H, br-s)

【0251】実施例196

6-[4-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

a) エチル 4-クロロ-6-(4-ホルミルフェノキシ)-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 4-クロロ-6-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (1.00g, 3.94mmol) を60%水素化ナトリウム (0.16g, 3.94mmol) とジメチルホルムアミド (30ml) の懸濁液に加え、室温にて攪拌し、ほぼ透明な溶液となった後、室温下4-フルオロベンズアルデヒド (0.54g, 4.34mmol) を加え、つづいて70℃にて10時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 4-クロロ-6-(4-ホルミルフェノキシ)-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.91g, 64.5%) を得た。

【0252】b) エチル 4-クロロ-6-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 4-クロロ-6-(4-ホルミルフェノキシ)-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.90g, 2.52mmol)、水素化ホウ素ナトリウム (0.10g, 2.52mmol) 及びエタノール (20ml) の混合物を0℃にて2時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出 (3回) し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、エチル 4-クロロ-6-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.91g, >99%) を得た。

【0253】c) エチル 4-クロロ-6-[4-(クロロメチル)フェノキシ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 4-クロロ-6-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.91g, 2.52mmol)、トリエチルアミン (0.56g, 5.53mmol) 及びジクロロメタン (30ml) の混合物

(66)

特開平8-208602

129

を0℃に冷却下撹拌し、この混合物中に塩化メタンスルホニル (0.35 g, 3.02mmol) を滴下した。次に反応温度を0℃から20℃まで上昇させてから、さらに20℃にて5時間撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出(3回)し、抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、エチル 4-クロロ-6-[4-(クロロメチル)フェノキシ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.70 g, 73.6%) を得た。

【0254】d) エチル 4-クロロ-6-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成
エチル 4-クロロ-6-[4-(クロロメチル)フェノキシ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.67 g, 1.77mmol)、アジ化ナトリウム (0.17 g, 2.66mmol) 及びジメチルホルムアミド (30 ml) の混合物を室温にて3時間撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出(2回)し、抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣中に、酢酸エチル (50 ml)、10%パラジウム/炭素 (0.10 g) 及びジ-tert-ブチルジカルボナート (0.77 g, 3.54mmol) を加え、この混合物を常温、常圧下において接触還元した。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 4-クロロ-6-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.57 g, 70.1%) を得た。

【0255】e) 6-[4-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロ-1-メチル-2-インドールグアニジン・2塩酸塩の合成

エチル 4-クロロ-6-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.55 g, 1.20mmol)、グアニジン・塩酸塩 (2.29 g, 24.0mmol)、ナトリウムメトキシド (1.29 g, 24.0mmol) 及びメタノール (50 ml) を用い、実施例186 b) の方法に準じて反応を行い、エチル 4-クロロ-6-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-1-メチル-2-インドールグアニジン (0.70 g) を得た。これをトリフルオロ酢酸 (5 ml) を含むジクロロメタン (30 ml) の溶液に加え、室温にて2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣の中に氷水を加え、つづいて28%アンモニア水でアルカリ性としてから酢酸エチルで抽出(3回)し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られ

130

た残渣を塩化水素/メタノールで処理することにより、6-[4-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロ-1-メチル-2-インドールグアニジン・2塩酸塩 (0.28 g, 52.5%) を得た。

mp 287℃ (分解)

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ ; 3.97(3H, s)、4.01(2H, d, J=5.61Hz)、6.96(1H, d, J=1.65Hz)、7.11(2H, d, J=8.58Hz)、7.35(1H, s)、7.52(2H, d, J=8.57Hz)、7.95(1H, s)、8.31(3H, br-s)、8.54~8.65(4H, m)、12.04(1H, br-s)

10 【0256】実施例197

7-[4-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロ-1-メチル-2-インドールグアニジン・2塩酸塩の合成

エチル 4-クロロ-7-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートを出発物質として、実施例196の方法に準じて反応を行うことにより、7-[4-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロ-1-メチル-2-インドールグアニジン・2塩酸塩を得た。

20 mp 290~291℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ ; 4.00~4.02(2H, m)、4.12(3H, s)、6.87(1H, d, J=8.25Hz)、7.07~7.10(2H, m)、7.23(1H, d, J=8.24Hz)、7.49~7.52(2H, m)、7.85(1H, s)、8.25(3H, br-s)、8.54(4H, br-s)、11.98(1H, br-s)

【0257】実施例198

4-クロロ-6-[4-(ジメチルアミノメチル)フェノキシ]-1-メチル-2-インドールグアニジン・2塩酸塩の合成

a) エチル 4-クロロ-6-[4-(ジメチルアミノメチル)フェノキシ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 4-クロロ-6-[4-(クロロメチル)フェノキシ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (1.34 g, 3.53mmol)、ジメチルアミン(8.0 g) 及びジメチルホルムアミド (80 ml) の混合物を0℃にて3時間撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出(3回)し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 4-クロロ-6-[4-(ジメチルアミノメチル)フェノキシ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.29 g, 21.2%) を得た。

【0258】b) 4-クロロ-6-[4-(ジメチルアミノメチル)フェノキシ]-1-メチル-2-インドールグアニジン・2塩酸塩の合成

エチル 4-クロロ-6-[4-(ジメチルアミノメチル)フェノキシ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.29 g, 0.75mmol)、グアニジン・塩酸塩 (1.43 g, 15.0mmol)、ナトリウムメトキシド (0.81

(67)

特開平 8-208602

131

g, 15.0mmol) 及びメタノール (30ml) を用い、実施例 186b) の方法に準じて反応を行うことにより、4-クロロ-6-〔4-(ジメチルアミノメチル) フェノキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩 (0.23g, 66.0%) を得た。

mp 275℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 2.69(6H, s), 3.98(3H, s), 4.25(2H, br-s), 7.04(1H, d, J=1.98Hz), 7.11(2H, d, J=8.58Hz), 7.40(1H, d, J=1.65Hz), 7.58(2H, d, J=8.58Hz), 7.96(1H, s), 8.54~8.66(4H, m), 10.55(1H, br-s), 12.06(1H, br-s)

【0259】実施例 199

4-クロロ-7-〔4-(ジメチルアミノメチル) フェノキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

エチル 4-クロロ-7-〔4-(クロロメチル) フェノキシ〕-1-メチル-2-インドールカルボキシラートを出発物質として、実施例 198 の方法に準じて反応を行うことにより、4-クロロ-7-〔4-(ジメチルアミノメチル) フェノキシ〕-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩を得た。

mp 279~280℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 2.68(6H, d, J=3.63Hz), 4.12(3H, s), 4.24(2H, d, J=3.96Hz), 6.94(1H, d, J=7.91Hz), 7.11(2H, d, J=8.91Hz), 7.23(1H, d, J=8.24Hz), 7.59(2H, d, J=8.58Hz), 7.91(1H, s), 8.5~8.8(4H, m), 10.57(1H, br-s), 12.09(1H, br-s)

【0260】実施例 200

4-クロロ-1-メチル-7-(4-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

実施例 193 の中間体として得られる 4-クロロ-1-メチル-7-(4-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジンを塩化水素/メタノールで塩酸塩化することにより、4-クロロ-1-メチル-7-(4-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩を得た。

mp 280~282℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 4.04(3H, s), 7.15(1H, d, J=8.25Hz), 7.19~7.23(2H, m), 7.31(1H, d, J=8.25Hz), 7.86(1H, s), 8.26~8.30(2H, m), 8.52(4H, br-s), 11.97(1H, s)

【0261】実施例 201

4-クロロ-1-メチル-7-(2-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

実施例 188 の中間体として得られる 4-クロロ-1-メチル-7-(2-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジンを塩化水素/メタノールで塩酸塩化することにより、4-クロロ-1-メチル-7-(2-ニトロフェノキシ)-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩を得た。

132

mp 176~178℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 4.18(3H, s), 6.87(1H, d, J=8.25Hz), 7.20~7.24(2H, m), 7.40~7.46(1H, m), 7.70~7.77(2H, m), 8.15(1H, dd, J=1.65, 8.24Hz), 8.48(4H, br-s), 11.84(1H, s)

【0262】実施例 202

7-〔4-(アミノメチル) ベンジルオキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

a) エチル 7-〔4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ベンジルオキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 4-クロロ-7-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.44g, 1.74mmol)、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ベンジルククロライド (0.66g, 2.58mmol)、60%水素化ナトリウム (0.07g, 1.74mmol) 及びジメチルホルムアミド (20ml) を用い、実施例 196a) の方法に準じて反応を行い、エチル 7-〔4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ベンジルオキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.61g, 73.1%) を得た。

b) 7-〔4-(アミノメチル) ベンジルオキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

エチル 7-〔4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ベンジルオキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (0.60g, 1.27mmol)、グアニジン・塩酸塩 (2.42g, 25.4mmol)、ナトリウムメトキシド (1.37g, 25.4mmol) 及びメタノール (50ml) を用い、実施例 196e) の方法に準じて反応を行うことにより、7-〔4-(アミノメチル) ベンジルオキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩 (0.25g, 43.0%) を得た。

mp 298℃

¹Hnmr(DMSO-d₆) δ; 4.02~4.04(2H, m), 4.28(3H, s), 5.29(2H, s), 6.96(1H, d, J=8.58Hz), 7.12(1H, d, J=8.25Hz), 7.50~7.60(4H, m), 7.77(1H, s), 8.35(3H, br-s), 8.57(4H, br-s), 11.92(1H, br-s)

【0263】実施例 203

6-〔4-(アミノメチル) ベンジルオキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

エチル 4-クロロ-6-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートを出発物質として、実施例 202 の方法に準じて反応を行うことにより、6-〔4-(アミノメチル) ベンジルオキシ〕-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩を得た。

mp 267℃

133

$^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.00~4.04(5H, m)、5.24(2H, s)、7.02~7.03(1H, m)、7.27(1H, s)、7.49~7.56(4H, m)、7.91(1H, s)、8.39~8.67(7H, m)、11.97(1H, br-s)

【0264】実施例204

4-クロロ-7-[4-(ジメチルアミノメチル)ベンジルオキシ]-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

a) エチル 7-[4-(アミノメチル)ベンジルオキシ]-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 7-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)ベンジルオキシ]-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシレート (0.75 g, 1.59mmol)、トリフルオロ酢酸 (5ml) 及びジクロロメタン (50ml) の混合物を0℃にて2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣中に氷水を加えてから28%アンモニア水でアルカリ性 (pH=9~10) とし、つづいて酢酸エチルで抽出 (3回) した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥してから溶媒を減圧留去することにより、エチル 7-[4-(アミノメチル)ベンジルオキシ]-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシレート (0.60 g, >99%) を得た。

【0265】b) エチル 4-クロロ-7-[4-(ジメチルアミノメチル)ベンジルオキシ]-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル 7-[4-(アミノメチル)ベンジルオキシ]-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシレート (0.54 g, 1.45mmol)、35%ホルムアルデヒド水溶液 (1.24 g, 14.5mmol)、シアノ水素化ほう素ナトリウム (0.27 g, 4.34mmol) 及びアセトニトリル (20ml) の混合物を室温にて1時間攪拌した。つづいて反応液のpHが6~7になるように酢酸を加えてから、さらに1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮してから得られた残渣中に氷水を加えてから、28%アンモニア水でアルカリ性 (pH=9~10) とし、つづいて酢酸エチルで抽出 (3回) した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥してから溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製することにより、エチル 4-クロロ-7-[4-(ジメチルアミノメチル)ベンジルオキシ]-1-メチル-2-インドールカルボキシレート (0.32 g, 55.1%) を得た。

【0266】c) 4-クロロ-7-[4-(ジメチルアミノメチル)ベンジルオキシ]-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

エチル 4-クロロ-7-[4-(ジメチルアミノメチル)ベンジルオキシ]-1-メチル-2-インドールカルボキシレート (0.28 g, 0.70mmol)、グアニジン・塩酸塩 (1.52 g, 16.0mmol)、ナトリウムメトキシド (0.

(68)

特開平8-208602

134

86 g, 16.0mmol) 及びメタノール (40ml) を用い、実施例186 b) の方法に準じて反応を行うことにより、4-クロロ-7-[4-(ジメチルアミノメチル)ベンジルオキシ]-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩 (0.10 g, 29.3%) を得た。

mp 282℃ (分解)

$^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.69(6H, d, J=2.97Hz)、4.2~4.4(5H, m)、5.32(2H, s)、6.97(1H, d, J=8.58Hz)、7.13(1H, d, J=8.25Hz)、7.61(4H, s)、7.77(1H, s)、8.4~8.7(4H, m)、10.60(1H, br-s)、11.92(1H, br-s)

【0267】実施例205

4-クロロ-6-[4-(ジメチルアミノメチル)ベンジルオキシ]-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

エチル 4-クロロ-6-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシレートを出発物質として、実施例204の方法に準じて反応を行うことにより、4-クロロ-6-[4-(ジメチルアミノメチル)ベンジルオキシ]-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩を得た。

mp 263℃

$^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.70(6H, s)、4.00(3H, s)、4.28(2H, s)、5.26(2H, s)、7.05(1H, d, J=1.65Hz)、7.28(1H, s)、7.5~7.7(4H, m)、7.84(1H, s)、8.4~8.6(4H, m)、10.47(1H, br-s)、11.84(1H, br-s)

【0268】実施例186の方法に準じて反応を行うことにより、以下の実施例206~207の化合物を合成した。

実施例206

7-(3-アミノベンジルオキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

mp 230℃

$^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.30(3H, s)、5.26(2H, s)、6.96(1H, d, J=8.3Hz)、6.92~7.28(3H, m)、7.15(1H, d, J=8.3Hz)、7.30~7.41(1H, m)、7.67(1H, s)、8.47(1H, br-s)、11.75(1H, br-s)

実施例207

6-(3-アミノベンジルオキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

mp 237℃

$^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.00(3H, s)、5.24(2H, s)、7.04(1H, d, J=1.98Hz)、7.15(1H, d, J=7.92Hz)、7.27~7.33(3H, m)、7.40(1H, t, J=7.59Hz)、7.82(1H, s)、8.45(2H, br-s)、8.50(2H, br-s)、11.80(1H, br-s)

【0269】実施例208

1,4-ジメチル-7-[4-(4-ピペリジノ)メトキシ]-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

(a) エチル 4-(1-tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンカルボキシラートの合成

エチル 4-ピペリジンカルボキシレート (25.0 g, 1

135

5.9 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボナート (34.7 g、15.9 mmol) 及びジクロロメタン (200 ml) の混合物を室温にて原料が消失するまで攪拌した。次に、反応液を氷水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出 (2回) し、有機層を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、エチル4-(1-tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンカルボキシラートを得た。

(b) 4-(1-tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンメタノールの合成

エチル4-(1-tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンカルボキシラート (4.00 g、15.6 mmol)、水素化リチウムアルミニウム (0.45 g、11.8 mmol) 及びテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物を0~5℃にて1時間攪拌した。反応終了後、含水テトラヒドロフランで過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解してから不溶物を濾去した。濾液を減圧留去することにより、4-(1-tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンメタノールを2.99 g得た。

【0270】(c) 1-tert-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシメチルピペリジンの合成

4-(1-tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンメタノール (1.00 g、4.64 mmol)、トリエチルアミン (0.94 g、9.29 mmol) 及びジクロロメタン (20 ml) の混合物中に0~5℃にてメタンスルホニルクロライド (0.59 g、5.11 mmol) を滴下し、さらに0~5℃にて1時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、1-tert-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシメチルピペリジンを得た。

¹Hnmr (CDCl₃): δ; 1.14~1.29(2H, m)、1.46(9H, s)、1.74(2H, d, J=13.9Hz)、1.90~1.92(1H, m)、2.66~2.75(2H, m)、3.01(3H, s)、4.07(2H, d, J=6.3Hz)、4.13~4.20(2H, m)。

(d) エチル1,4-ジメチル-7-[[(1-tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] メトキシ]-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル1,4-ジメチル-7-ヒドロキシ-2-インドールカルボキシラート (0.20 g、0.86 mmol)、60%水素化ナトリウム (0.034 g、0.86 mmol) 及びジメチルホルムアミド (10 ml) を室温にて攪拌後、1-tert-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシメチルピペリジン (0.25 g、0.86 mmol) を加えてから、50℃にて3時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、エチル1,4-

(69)

特開平8-208602

136

ジメチル-7-[[(1-tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] メトキシ]-2-インドールカルボキシラートを0.32 g得た。

【0271】(e) 1,4-ジメチル-7-[[(1-tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] メトキシ]-2-インドールグアニジンの合成

ナトリウムメトキシド (0.50 g、9.29 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液中にグアニジン・塩酸塩 (0.89 g、9.29 mmol) を加え、室温にて30分攪拌後、析出した食塩を濾去して得られた溶液中に、エチル1,4-ジメチル-7-[[(1-tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] メトキシ]-2-インドールカルボキシラート (0.20 g、0.47 mmol) を加えて、つづいてメタノールを減圧留去した。得られた残渣を130℃にて5分間加熱してから室温にて1時間放置後、反応液中に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥してから、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、1,4-ジメチル-7-[[(1-tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] メトキシ]-2-インドールグアニジンを0.07 g得た。

(f) 1,4-ジメチル-7-[[(4-ピペリジノ) メトキシ]-2-インドールグアニジン・2塩酸塩の合成

1,4-ジメチル-7-[[(1-tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] メトキシ]-2-インドールグアニジン (0.07 g)、トリフルオロ酢酸 (5 ml) 及びジクロロメタン (30 ml) の混合物を室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣の中に氷水を加えて、つづいて28%アンモニア水でアルカリ性としてから酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を塩化水素/メタノールで処理することにより、1,4-ジメチル-7-[[(4-ピペリジノ) メトキシ]-2-インドールグアニジン・2塩酸塩を0.04 g得た。

融点 313℃ (分解)

【0272】実施例209

4-クロロ-7-(4-ジメチルアミノフェノキシ)-1-メチル-2-インドールグアニジン・塩酸塩の合成

(a) エチル4-クロロ-1-メチル-7-(4-ニトロフェノキシ)-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル4-クロロ-7-ヒドロキシ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (1.00 g、3.94 mmol)、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (0.56 g、3.94 mmol)、60%水素化ナトリウム (0.16 g、3.94 mmol) 及びジメチルホルムアミド (30 ml) の混合

(70)

特開平8-208602

137

物を室温にて5時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、エチル4-クロロ-1-メチル-7-(4-ニトロフェノキシ)-2-インドールカルボキシラートを1.25 g得た。

(b) エチル7-(4-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル4-クロロ-1-メチル-7-(4-ニトロフェノキシ)-2-インドールカルボキシラート (4.10 g, 10.9 mmol)、塩化スズ(II)・2水和物 (12.34 g, 54.7 mmol) 及びエタノール (150 ml) の混合物を70℃にて3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮し、得られた濃縮液中に氷水を注いでから28%アンモニア水を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。不溶物を濾去して得られた濾液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、エチル7-(4-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシラートを2.70 g得た。

【0273】(c) エチル4-クロロ-7-(4-ジメチルアミノフェノキシ)-1-メチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル7-(4-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (2.70 g, 7.83 mmol) をアセトニトリル (100 ml) に溶解してから、室温にて35%ホルムアルデヒド水 (6.71 g, 78.3 mmol) 及びシアノ水素化ほう素ナトリウム (1.48 g, 23.5 mmol) を加え、反応液のpHが約4.0を保つように酢酸を添加し、さらに2時間室温にて攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣中に水及び28%アンモニア水を加え、アルカリ性としてから酢酸エチルで抽出し、抽出液を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄してから硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、エチル4-クロロ-7-(4-ジメチルアミノフェノキシ)-1-メチル-2-インドールカルボキシラートを1.57 g得た。

¹Hnmr (CDCl₃) δ; 1.40~1.45(3H, m)、2.93(6H, s)、4.34~4.42(5H, m)、6.57(1H, d, J=8.3Hz)、6.70~6.85(2H, m)、6.92~6.97(3H, m)、7.36(1H, s)。

(d) 4-クロロ-7-(4-ジメチルアミノフェノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

4-クロロ-7-(4-ジメチルアミノフェノキシ)-1-メチル-2-インドールカルボキシラート (1.57

138

g, 4.21 mmol) を用い、実施例208(e)の方法に準じて反応を行なうことにより、4-クロロ-7-(4-ジメチルアミノフェノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジンを得た。さらにこの化合物を塩化水素/メタノールで処理することにより、4-クロロ-7-(4-ジメチルアミノフェノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩を1.36 g得た。

融点 252℃ (分解)

【0274】実施例186の方法に準じて反応を行ない、以下の実施例210~213の化合物を合成した。

実施例210

7-(2-アミノフェノキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩

融点 187℃

実施例211

7-(2-アミノフェノキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2メタンスルホン酸塩

(実施例186において、塩化水素/メタノールで処理するかわりにメタンスルホン酸/含水イソプロピルアルコールで処理することにより、標題化合物を得た。)

融点 279~280℃ (分解)

実施例212

7-(2-アミノフェノキシ)-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2メタンスルホン酸塩

融点 260~261℃

実施例213

7-(2-アミノフェノキシ)-1,4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン・2メタンスルホン酸塩

融点 279~280℃ (分解)

【0275】実施例189の方法に準じて反応を行ない、以下の実施例214の化合物を合成した。

実施例214

7-(3-アミノフェノキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2メタンスルホン酸塩

融点 284~285℃

【0276】実施例215

7-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

(a) エチル7-(2-クロロエトキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル7-ヒドロキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (3.00 g, 10.4 mmol) のジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液中に、炭酸カリウム (2.17 g, 15.7 mmol)、1-ブromo-2-クロロエタン (2.25 g, 15.7 mmol) 及びヨ

(71)

特開平8-208602

139

ウ化カリウム (0.05 g) を加え、室温にて3時間攪拌した。つづいて、さらに炭酸カリウム (1.45 g、10.4 mmol) 及び1-ブロモ-2-クロロエタン (0.69 g、5.2 mmol) を追加してから、50℃にて1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄してから硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、エチル7-(2-クロロエトキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートを2.31 g得た。

(b) エチル7-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル7-(2-クロロエトキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (2.24 g、6.4 mmol)、イミダゾール (1.09 g、16.0 mmol)、60%水素化ナトリウム (0.36 g、9.0 mmol) 及びジメチルホルムアミド (30 ml) の混合物を60~70℃にて1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却してから、氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥してから溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、エチル7-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートを1.91 g得た。

¹Hnmr (CDCl₃) δ; 1.42(3H, t, J=7.3Hz)、4.27(3H, s)、4.37(2H, q, J=7.3Hz)、4.42~4.53(4H, m)、6.63(1H, d, J=8.3Hz)、6.99~7.07(1H, m)、7.11(1H, br-s)、7.31(1H, dd, J=1.0Hz, 8.3Hz)、7.34~7.38(1H, m)、7.59(1H, br-s)

【0277】(c) 7-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩の合成

エチル7-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (1.84 g、4.82 mmol) を用い、実施例208(e)の方法に準じて反応を行なうことにより、7-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジンを0.85 g得た。さらにこの化合物 (0.50 g、1.26 mmol) を塩酸/イソプロピルアルコールから塩酸塩化させることにより、7-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2塩酸塩を0.58 g得た。

融点 275℃ (分解)

【0278】実施例215の方法に準じて反応を行ない、

140

以下の実施例216~220の化合物を合成した。

実施例216

1-メチル-7-[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

融点 270℃

実施例217

7-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2メタンスルホン酸塩

(実施例215(c)において、塩酸のかわりにメタンスルホン酸を用いることにより標題化合物を得た。)

融点 204~205℃

実施例218

1-メチル-7-[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩

融点 249~250℃

実施例219

1,4-ジメチル-7-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ]-2-インドロイルグアニジン・2メタンスルホン酸塩

融点 261~262℃

実施例220

1,4-ジメチル-7-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]-2-インドロイルグアニジン・2メタンスルホン酸塩

融点 238~240℃

【0279】実施例221

1,4-ジメチル-7-メトキシ-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩の合成

(a) エチル1,4-ジメチル-7-メトキシ-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル1,4-ジメチル-7-ヒドロキシ-2-インドールカルボキシラート (3.50 g、15.5 mmol)、炭酸カリウム (4.14 g、30.0 mmol)、ヨウ化メチル (4.26 g、30.0 mmol) 及びジメチルホルムアミドの混合物を室温にて2時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、エチル1,4-ジメチル-7-メトキシ-2-インドールカルボキシラートを3.21 g得た。

¹Hnmr (CDCl₃) δ; 1.41(3H, t, J=7.3Hz)、2.45(3H, d, J=0.6Hz)、3.88(3H, s)、4.35(2H, q, J=7.3Hz)、4.36(3H, s)、6.57(1H, d, J=7.6Hz)、6.76(1H, dd, J=0.6Hz, 7.6Hz)、7.25(1H, s)

(b) 1,4-ジメチル-7-メトキシ-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩の合成

エチル1,4-ジメチル-7-メトキシ-2-インドール

(72)

特開平8-208602

141

カルボキシラート (3.21 g, 13.0 mmol) を用い、実施例208(e)の方法に準じて反応を行なうことにより、1,4-ジメチル-7-メトキシ-2-インドロイルグアニジン を3.15 g得た。さらにこの化合物 (3.15 g) をメタンスルホン酸/含水イソプロピルアルコールで処理することにより、1,4-ジメチル-7-メトキシ-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩を2.83 g得た。

融点 256~258℃

【0280】実施例221の方法に準じて反応を行ない、以下の実施例222~231の化合物を合成した。

・実施例222 7-メトキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

(実施例221(b)において、メタンスルホン酸のかわりに塩酸を用いることにより標題化合物を得た。)

融点 309~311℃ (分解)

・実施例223 7-イソプロポキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

(実施例221(a)において、ヨウ化メチルのかわりにヨウ化イソプロピルを用いる以外は、同様の方法にて標題化合物を得た。)

融点 258~259℃

・実施例224 7-メトキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩

融点 269~270℃ (分解)

・実施例225 7-イソプロポキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩

融点 238℃

・実施例226 7-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩

融点 215~216℃

【0281】・実施例227 4-クロロ-7-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩

融点 240~242℃

・実施例228 4-クロロ-6-メトキシ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩

融点 271~273℃

・実施例229 1,4-ジメチル-7-イソプロポキシ-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩

融点 193~195℃

・実施例230 1,4-ジメチル-7-メトキシ-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

融点 268~269℃

・実施例231 1,4-ジメチル-6-メトキシ-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩

融点 255~257℃

142

実施例232 7-ヒドロキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

実施例91の方法に準じて反応を行なうことにより、7-ヒドロキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩を得た。

融点 272~273℃ (分解)

【0282】実施例233 7-ヒドロキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩の合成

実施例232において、塩酸のかわりにメタンスルホン酸を用いることにより標題化合物を得た。

融点 274~275℃ (分解)

実施例186の方法に準じて反応を行ない、以下の実施例234~239の化合物を合成した。

・実施例234 7-(4-アミノベンジルオキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・2メタンスルホン酸塩

融点 194~195℃ (分解)

・実施例235 7-(2-アミノベンジルオキシ)-1,4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン・2メタンスルホン酸塩

融点 198~200℃

・実施例236 7-(3-アミノベンジルオキシ)-1,4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン・2メタンスルホン酸塩

融点 233~234℃

・実施例237 7-(4-アミノベンジルオキシ)-1,4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン・2メタンスルホン酸塩

融点 160~162℃

・実施例238 7-(2-アミノベンジルオキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2メタンスルホン酸塩

融点 202~203℃ (分解)

【0283】・実施例239 7-(3-アミノベンジルオキシ)-4-クロロ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・2メタンスルホン酸塩

融点 238~239℃ (分解)

・実施例240 1-メチル-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩

実施例1において得られた1-メチル-2-インドロイルグアニジンをメタンスルホン酸/含水イソプロピルアルコールで処理することにより、標題化合物を得た。

融点 218℃

実施例241 1,4-ジメチル-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩の合成

実施例9において得られた1,4-ジメチル-2-インドロイルグアニジンをメタンスルホン酸/含水イソプロピルアルコールで処理することにより、標題化合物を得

(73)

特開平8-208602

143

144

た。

融点 251~252℃

実施例1の方法に準じて反応を行ない、以下の実施例22~243の化合物を合成した。

・実施例242 1-イソプロピル-7-メトキシ-4-メチル-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩

融点 177~178℃

・実施例243 1-プロピル-7-メトキシ-4-メチル-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩

融点 183~184℃

【0284】実施例244 1,4-ジメチル-7-〔(ピリジン-2-イル)メトキシ〕-2-インドロイルグアニジン・2メタンスルホン酸塩の合成

(a) エチル1,4-ジメチル-7-〔(ピリジン-2-イル)メトキシ〕-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル1,4-ジメチル-7-ヒドロキシ-2-インドールカルボキシラート (2.00 g, 8.57 mmol)、炭酸カリウム (4.74 g, 34.3 mmol)、2-ピコリルクロライド・塩酸塩 (1.55 g, 9.43 mmol) 及びジメチルホルムアミド (40 ml) の混合物を50℃にて2時間攪拌した。反応液を5%塩化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、エチル1,4-ジメチル-7-〔(ピリジン-2-イル)メトキシ〕-2-インドールカルボキシラートを2.54 g得た。

¹Hnmr (CDCl₃) δ; 1.40~1.62(3H, m)、2.46(3H, d, J=1.0Hz)、4.37(2H, dd, J=7.3Hz, 14.2Hz)、4.45(3H, s)、5.32(2H, s)、6.65(1H, d, J=7.6Hz)、6.73~6.76(1H, m)、7.23~7.27(2H, m)、7.55(1H, d, J=7.9Hz)、7.70~7.77(1H, m)、8.61~8.64(1H, m)

(b) 1,4-ジメチル-7-〔(ピリジン-2-イル)メトキシ〕-2-インドロイルグアニジン・2メタンスルホン酸塩の合成

エチル1,4-ジメチル-7-〔(ピリジン-2-イル)メトキシ〕-2-インドールカルボキシラート (2.50 g, 7.71 mmol) を用い、実施例208(e)の方法に準じて反応を行ない、1,4-ジメチル-7-〔(ピリジン-2-イル)メトキシ〕-2-インドロイルグアニジンを2.10 g得た。この化合物 (2.10 g) をメタンスルホン酸/含水イソプロピルアルコールで処理することにより、標題化合物を3.24 g得た。

融点 227~228℃

【0285】実施例244の方法に準じて反応を行ない、以下の実施例245~248の化合物を合成した。

・実施例245 1,4-ジメチル-7-〔(ピリジン-3-イル)メトキシ〕-2-インドロイルグアニジン・2

メタンスルホン酸塩

融点 217~218℃

・実施例246 1,4-ジメチル-7-〔(ピリジン-4-イル)メトキシ〕-2-インドロイルグアニジン・2メタンスルホン酸塩

融点 154~155℃

・実施例247 7-〔(フラン-2-イル)メトキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩

融点 215℃

・実施例248 7-〔(フラン-2-イル)メトキシ〕-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩

融点 146℃

【0286】実施例84の方法に準じて反応を行ない、以下の実施例249~252の化合物を合成した。

・実施例249 1-メチル-7-〔(4-モルホリノ)-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩

融点 245~246℃

・実施例250 4-クロロ-1-メチル-7-〔(4-モルホリノ)-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩

融点 246~247℃

・実施例251 1,4-ジメチル-7-〔(4-モルホリノ)-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩

融点 244~245℃

・実施例252 4-クロロ-7-ジメチルアミノ-1-メチル-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩

融点 252~253℃

【0287】実施例253 1-メチル-7-〔(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・塩酸塩の合成

(a) エチル7-シアノメトキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル7-ヒドロキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (4.00 g, 13.9 mmol)、炭酸カリウム (4.23 g, 30.6 mmol)、クロロアセトニトリル (1.26 g, 16.7 mmol) 及びジメチルホルムアミド (60 ml) の混合物を室温にて2時間攪拌した。不溶物を濾去して得られた濾液を氷水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥してから、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、エチル7-シアノメトキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートを4.50 g得た。

(74)

特開平8-208602

145

(b) エチル1-メチル-7-〔(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル7-シアノメトキシ-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (1.00 g, 3.1 mmol)、アジ化ナトリウム (0.20 g, 3.1 mmol)、塩化アンモニウム (0.16 g, 3.1 mmol) 及びジメチルホルムアミド (6 ml) の混合物を80℃にて5時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、2N塩酸で酸性化してから酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥してから溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルから結晶化することにより、エチル1-メチル-7-〔(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートを1.00 g得た。

¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 1.32~1.38(3H, m)、4.30~4.38(5H, m)、5.75(2H, s)、7.09(1H, d, J=8.3Hz)、7.18(1H, dd, J=1.7Hz, 3.3Hz)、7.46(1H, dd, J=1.0Hz, 8.3Hz)

【0288】(c) エチル1-メチル-7-〔(1H-(1-トリフェニルメチル)テトラゾール-5-イル)メトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル1-メチル-7-〔(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (1.00 g, 2.7 mmol)、クロロトリフェニルメタン (0.75 g, 2.7 mmol)、トリエチルアミン (0.82 g, 8.12 mmol) 及びテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物を室温にて2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧留去することにより、エチル1-メチル-7-〔(1H-(1-トリフェニルメチル)テトラゾール-5-イル)メトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートを得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

(d) 1-メチル-7-〔(1H-(1-トリフェニルメチル)テトラゾール-5-イル)メトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボン酸の合成
上記(c)で得られたエチル1-メチル-7-〔(1H-(1-トリフェニルメチル)テトラゾール-5-イル)メトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートをエタノール (10 ml) 及び2N水酸化ナトリウム (15 ml) の混合液に加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣中に水を加えてから酢酸でpH=6とし、つづいて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗してから硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、1-メチル-7-〔(1H-(1-トリフェニルメチル)テトラゾール-5-イル)メトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボン酸を得た。

¹Hnmr (DMSO-d₆) δ ; 4.19(3H, s)、5.72(2H, s)、

146

6.98~7.43(18H, m)

【0289】(e) 1-メチル-7-〔(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボン酸・塩酸塩の合成

1-メチル-7-〔(1H-(1-トリフェニルメチル)テトラゾール-5-イル)メトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボン酸 (1.60 g, 2.7 mmol) を用い、実施例84の方法に準じて反応を行なうことにより、1-メチル-7-〔(1H-(1-トリフェニルメチル)テトラゾール-5-イル)メトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボン酸・塩酸塩を得た。さらにこの化合物を塩酸/含水イソプロピルアルコールに加え、70~80℃にて0.5時間攪拌後、不溶物を濾去し、濾液を冷却することにより析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥することにより、1-メチル-7-〔(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボン酸・塩酸塩を得た。

融点 288~290℃ (分解)

【0290】実施例254 1-メチル-7-〔2-(1H-ピロール-1-イル)エトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボン酸・メタンスルホン酸塩の合成

(a) エチル1-メチル-7-〔2-(1H-ピロール-1-イル)エトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートの合成

エチル7-(2-アミノエトキシ)-1-メチル-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (2.91 g, 8.81 mmol) の酢酸 (30 ml) 溶液中に、2,5-ジメトキシフラン (1.28 g, 9.69 mmol) を加えてから50℃にて4時間、さらに70℃にて1時間攪拌した。反応液中にトルエンを加え減圧濃縮し、得られた残渣中に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗してから硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、エチル1-メチル-7-〔2-(1H-ピロール-1-イル)エトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラートを1.96 g得た。

¹Hnmr (CDCl₃) δ ; 1.41(3H, t, J=7.3Hz)、4.28(3H, s)、4.37(2H, q, J=7.3Hz)、4.40(4H, br-s)、6.18(1H, dd, J=2.0Hz, 2.3Hz)、6.61(1H, d, J=8.3Hz)、6.75(1H, dd, J=2.0Hz, 2.3Hz)、7.28(1H, dd, J=1.0Hz, 8.3Hz)、7.33~7.37(1H, m)。

【0291】(b) 1-メチル-7-〔2-(1H-ピロール-1-イル)エトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボン酸の合成

エチル1-メチル-7-〔2-(1H-ピロール-1-イル)エトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボキシラート (1.94 g, 5.10 mmol) をエ

(75)

特開平8-208602

147

タノール (100 ml) 及びテトラヒドロフラン (50 ml) の混合液中に溶かし、つぎに3.75 N水酸化ナトリウム (10 ml) を加えてから室温にて1時間攪拌した。反応終了後、2 N塩酸で酸性化してから減圧濃縮し、得られた濃縮液に水 (100 ml) を加えてから酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗してから硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をクロロホルム/酢酸エチルから結晶化することにより、1-メチル-7-〔2-(1H-ピロール-1-イル) エトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボン酸を1.09 g得た。

$^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.16(3H, s)、4.34~4.52(4H, m)、6.01(1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 2.3Hz)、6.88(2H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 2.3Hz)、6.92(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)、7.09~7.14(1H, m)、7.40(1H, dd, $J=1.0\text{Hz}$, 8.3Hz)、13.26(1H, br-s)。

(c) 1-メチル-7-〔2-(1H-ピロール-1-イル) エトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸の合成

1-メチル-7-〔2-(1H-ピロール-1-イル) エトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドールカルボン酸 (1.00 g, 2.84 mmol) を用い、実施例84の方法に準じて反応を行なうことにより、1-メチル-7-〔2-(1H-ピロール-1-イル) エトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジンを0.91 g得た。この化合物をメタンスルホン酸/含水イソプロピルアルコールで処理することにより、1-メチル-7-〔2-(1H-ピロール-1-イル) エトキシ〕-4-トリフルオロメチル-2-インドロイルグアニジン・メタンスルホン酸塩を0.70 g得た。

30

148

融点 216~217℃

【0292】試験例1

Na⁺/H⁺ 交換輸送系阻害作用 (イン・ビトロ試験)

【試験方法】家森らの方法 (J. Hypertension, 8, 153 (1990)) に準じて試験を行った。即ち、ラット胸部大動脈中膜由来平滑筋細胞を用い、酸負荷時の細胞内 pH 変化を指標にして Na⁺/H⁺ 交換輸送系阻害作用を評価した。

【試験結果】本試験法による Na⁺/H⁺ 交換輸送系阻害作用の IC₅₀ 値は、本発明の実施例1の化合物については0.058 μM、実施例8の化合物については0.05 μM、実施例22の化合物については2.1 μM、実施例55の化合物については0.02 μM、実施例29の化合物については0.0009 μM、実施例118の化合物については0.01 μMであり、対照化合物のジメチルアミロライドは0.60 μM、5-ヘキサメチレンアミロライドは0.14 μMであった。

【0293】試験例2

Na⁺/H⁺ 交換輸送系阻害作用 (イン・ビトロ試験)

【試験方法】Mungreらの方法 (Exp. Cell Res., 193, 236 (1991)) に準じて試験を行った。即ち、ラット胸部大動脈中膜由来平滑筋細胞を用い、酸負荷時の細胞障害を指標にして Na⁺/H⁺ 交換輸送系阻害作用を評価した。

【試験結果】各実施例の化合物についての本試験法による Na⁺/H⁺ 交換輸送系阻害作用の最低有効濃度 (MEC) は表1のとおりであった。

【0294】

【表1】

(76)

特開平8-208602

149

150

〔表1〕Na⁺/H⁺ 交換輸送系阻害作用

化合物	Na/H交換輸送系阻害作用 MEC (μM)	化合物	Na/H交換輸送系阻害作用 MEC (μM)
実施例1	1.0	実施例22	0.3
実施例2	1.0	実施例23	0.3
実施例3	>1.0	実施例24	0.3
実施例4	>1.0	実施例25	0.3
実施例5	0.03	実施例26	0.3
実施例6	0.3	実施例27	3.0
実施例7	0.3	実施例28	>1.0
実施例8	0.3	実施例29	0.03
実施例9	0.1	実施例30	1.0
実施例10	1.0	実施例31	>1.0
実施例11	0.3	実施例32	>1.0
実施例12	0.3	実施例33	1.0
実施例13	1.0	実施例34	3.0
実施例14	>1.0	実施例35	1.0
実施例15	0.3	実施例36	0.1
実施例16	3.0	実施例37	*
実施例17	3.0	実施例38	3.0
実施例18	1.0	実施例39	0.3
実施例19	>1.0	実施例40	1.0
実施例20	1.0	実施例41	1.0
実施例21	1.0	実施例42	1.0

〔0295〕

〔表2〕

(77)

特開平 8-208602

151

152

〔表 1 の続き〕 Na^+ / H^+ 交換輸送系阻害作用

化合物	Na/H交換輸送系阻害作用 MEC (μM)	化合物	Na/H交換輸送系阻害作用 MEC (μM)
実施例 43	1.0	実施例 64	0.01
実施例 44	>1.0	実施例 65	0.3
実施例 45	>1.0	実施例 66	0.3
実施例 46	*	実施例 67	1.0
実施例 47	3.0	実施例 68	*
実施例 48	3.0	実施例 69	3.0
実施例 49	3.0	実施例 70	3.0
実施例 50	1.0	実施例 71	0.03
実施例 51	1.0	実施例 72	0.1
実施例 52	1.0	実施例 73	0.3
実施例 53	1.0	実施例 74	0.1
実施例 54	0.3	実施例 75	0.3
実施例 55	0.1	実施例 76	0.3
実施例 56	0.03	実施例 77	0.3
実施例 57	1.0	実施例 78	>1.0
実施例 58	0.3	実施例 79	3.0
実施例 59	1.0	実施例 80	3.0
実施例 60	*	実施例 81	>1.0
実施例 61	0.3	実施例 82	3.0
実施例 62	>1.0	実施例 83	0.3
実施例 63	0.3	実施例 84	1.0

【0296】

【表 3】

(78)

特開平8-208602

153

154

〔表1の続き〕Na⁺/H⁺ 交換輸送系阻害作用

化合物	Na/H交換輸送系阻害作用 MEC (μM)	化合物	Na/H交換輸送系阻害作用 MEC (μM)
実施例85	10	実施例106	*
実施例86	10	実施例107	0.1
実施例87	1.0	実施例108	>10
実施例88	>10	実施例109	1.0
実施例89	>10	実施例110	0.3
実施例90	10	実施例111	10
実施例91	3.0	実施例112	>10
実施例92	0.3	実施例113	3.0
実施例93	1.0	実施例114	1.0
実施例94	1.0	実施例115	>10
実施例95	0.003	実施例116	>10
実施例96	0.03	実施例117	0.3
実施例97	>10	実施例118	0.01
実施例98	>10	実施例119	0.1
実施例99	10	実施例120	0.1
実施例100	3.0	実施例121	0.1
実施例101	>10	実施例122	0.03
実施例102	10	実施例123	3.0
実施例103	>10	実施例124	0.3
実施例104	>10	実施例125	0.01
実施例105	*	実施例126	0.3

【0297】

【表4】

(79)

特開平 8-208602

155

156

〔表 1 の続き〕 Na^+/H^+ 交換輸送系阻害作用

化合物	Na/H交換輸送系阻害作用 MEC (μM)	化合物	Na/H交換輸送系阻害作用 MEC (μM)
実施例 127	0.1	実施例 148	0.1
実施例 128	0.03	実施例 149	0.3
実施例 129	0.03	実施例 150	0.1
実施例 130	0.03	実施例 151	0.3
実施例 131	0.1	実施例 152	0.3
実施例 132	0.1	実施例 153	0.3
実施例 133	1.0	実施例 154	0.3
実施例 134	0.3	実施例 155	0.3
実施例 135	0.1	実施例 156	0.3
実施例 136	1.0	実施例 157	0.3
実施例 137	>1	実施例 158	0.1
実施例 138	3.0	実施例 159	1.0
実施例 139	3.0	実施例 160	0.1
実施例 140	1.0	実施例 161	0.03
実施例 141	0.3	実施例 162	0.1
実施例 142	3	実施例 163	0.1
実施例 143	0.3	実施例 164	0.03
実施例 144	>10	実施例 165	0.1
実施例 145	10	実施例 166	0.1
実施例 146	10	実施例 167	0.03
実施例 147	>10	実施例 168	0.03

〔0298〕

〔表 5〕

(80)

特開平 8-208602

157

158

〔表 1 の続き〕 Na^+ / H^+ 交換輸送系阻害作用

化合物	Na/H 交換輸送系阻害作用 MEC (μM)	化合物	Na/H 交換輸送系阻害作用 MEC (μM)
実施例 169	0.03	実施例 190	0.01
実施例 170	0.3	実施例 191	0.01
実施例 171	0.3	実施例 192	0.01
実施例 172	0.01	実施例 193	0.003
実施例 173	0.03	実施例 194	0.1
実施例 174	0.1	実施例 195	0.01
実施例 175	0.03	実施例 196	0.001
実施例 176	0.1	実施例 197	0.003
実施例 177	0.01	実施例 198	0.001
実施例 178	0.1	実施例 199	0.01
実施例 179	0.3	実施例 200	0.01
実施例 180	1	実施例 201	0.01
実施例 181	1	実施例 202	0.003
実施例 182	0.3	実施例 203	0.001
実施例 183	*	実施例 204	0.003
実施例 184	0.003	実施例 205	0.003
実施例 185	0.1	実施例 206	0.03
実施例 186	0.003	実施例 207	0.01
実施例 187	0.1	ジメチルアミロライド	3.0
実施例 188	0.03	5-ヘキサメチレンアミロライド	0.3
実施例 189	0.01		

表 1 において、* は細胞障害性のため測定できなかったことを示す。

【0299】試験例 3

ラットの虚血再灌流による不整脈の抑制試験（イン・ビ
ボ試験）

〔試験方法〕Crome らの方法（J. Cardiovasc. Pharmacol., 8, 1249(1986)）に準じて実験を行った。即ち、ラットの冠動脈閉塞後再開通によって惹起される不整脈の抑制を、心室性頻脈発生率、心室細動発生率および死亡

率の抑制を指標にして評価した。

〔試験結果〕本発明の実施例 1 の化合物についての、本試験による心室性頻脈発生率、心室細動発生率および死亡率の抑制作用は表 2 のとおりであった。

【0300】

〔表 6〕

〔表 2〕再灌流不整脈抑制試験

化合物	用量	心室性頻脈発生率	心室細動発生率	死亡率
実施例 1	0.3 mg/kg	50%	0%	0%
	0.1 mg/kg	70%	10%	10%
EIPA	1 mg/kg	43%	0%	0%
	0.3 mg/kg	100%	56%	44%
対照群		100%	95%	76%

. . . 4

(81)

特開平 8 - 2 0 8 6 0 2

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/445	A D P			
31/535	A B Q			
C 0 7 D 401/10	2 0 9			
401/12	2 0 9			
403/10	2 0 9			
	2 4 9			
403/12	2 3 3			
	2 5 7			
405/10	2 0 9			
413/10	2 0 9			

(72)発明者 大橋 尚仁
 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 98 号 住
 友製薬株式会社内

(72)発明者 小島 淳之
 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 98 号 住
 友製薬株式会社内

(72)発明者 野口 毅
 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 98 号 住
 友製薬株式会社内

(72)発明者 宮岸 明
 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 98 号 住
 友製薬株式会社内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.